



No. 11-177200-00000-0000

Fecha: 2011-12-22 17:27:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 114



# Industria y Comercio

## SUPERINTENDENCIA

### DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

#### SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

TITULO: PROCEDIMIENTO DE USO DEL FACTOR LIBERADOR DE  
CORTICOTROPINA PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER

SOLICITANTE: STEPHEN EVANS-FREKE

DIRECCIÓN: 6501 Red Hook Plaza, Suite 201 St. Thomas, Virgin Islands  
00802

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 22 de Diciembre de 2011

P2011/000220

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2011/000220

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE  
(71)

Nombre: STEPHEN EVANS-FREKE

IDENTIFICACIÓN

Dirección 6501 Red Hook Plaza, Suite 201 St. Thomas, Virgin Islands 00802

C.C. ☐ NIT ☐

Nacionalidad o Domicilio: Irlandés

C.E. ☐ Otro ☐

Lugar de Constitución: Estados Unidos

Cual                     

Teléfono:                      Fax:                     

E-mail:                     

Número                     

REPRESENTANTE  
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

IDENTIFICACIÓN

Dirección: Carrera 5 No. 34-03

C.C. ☒ NIT ☐

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

C.E. ☐ Otro ☐

E-mail: Office@olartemoure.com

Cual                     

Número 79.782.747 Btá TP 74.295

INVENTOR (ES)  
(72)

Nombre: STEPHEN EVANS-FREKE

Dirección: 6501 Red Hook Plaza, Suite 201 St. Thomas, Virgin islands 00802 US

Nacionalidad o Domicilio: Irlandés

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2010/003781

Fecha Junio 24, 2010

Publicación Internacional No. WO 2011/149357

Fecha Diciembre 29, 2010

6

Título (54) PROCEDIMIENTO DE USO DEL FACTOR LIBERADOR DE CORTICOTROPINA PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER

Clasificación Internacional (51) A61K 38/22

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Junio 24, 2009

(31) Número de Solicitud

61/220.055

9

Comprobante de pago No. 11-

Fecha Diciembre de 2011



## ANEXOS

2



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No 1



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones. Declaración bajo la regla 4.17 (ii) del PCT.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



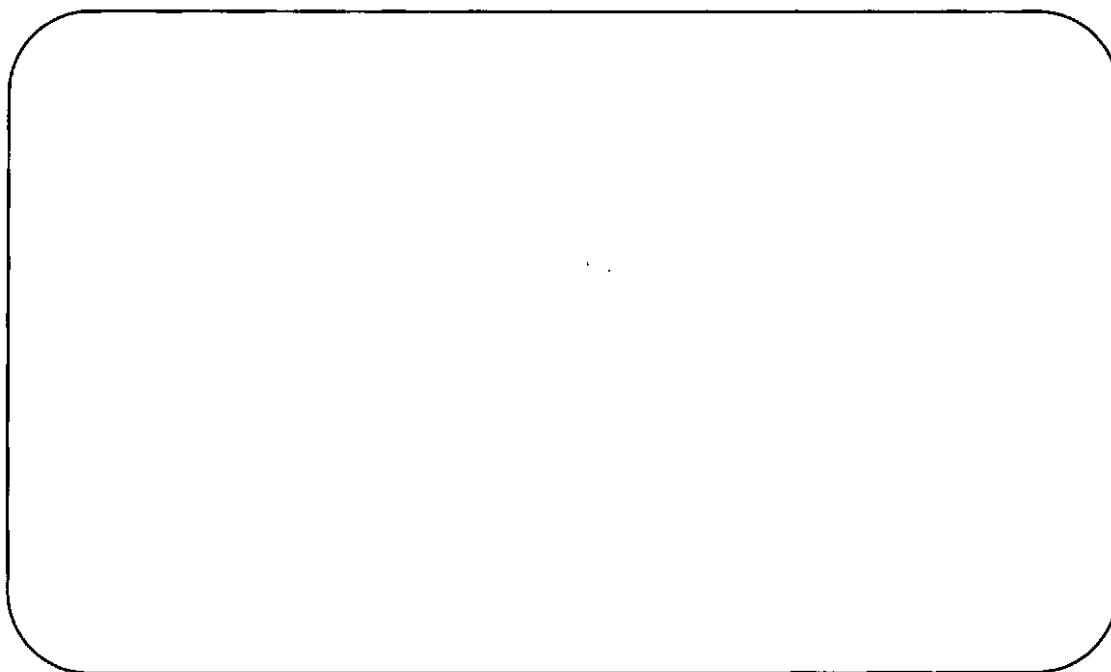
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional



## FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

  
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
NIT : 800.176.089-2  
- / -

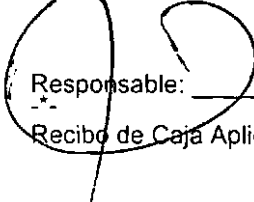
3

|                                                                                                                                      |                       |                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------|
| <br><b>Industria y Comercio</b><br>SUPERINTENDENCIA | <b>RECIBO DE CAJA</b> | <b>No. 11 - 124770</b>                       |
|                                                                                                                                      |                       | Bogotá D.C., Diciembre 22 de 2011 - 16:10:13 |

|                                        |                 |           |           |            |                |  |
|----------------------------------------|-----------------|-----------|-----------|------------|----------------|--|
| RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS |                 |           |           |            | NI 830.122.870 |  |
| *** Soporte del Pago ***               |                 |           |           |            |                |  |
| TIPO PAGO                              | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR PAGO        |  |
| CONSIGNACION                           | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 408396144 | 22/12/2011 | 6.281.000.00   |  |

|                           |                         |                                            |                |              |
|---------------------------|-------------------------|--------------------------------------------|----------------|--------------|
| *** Conceptos Pagados *** |                         |                                            |                |              |
| CANT.                     | RENTISTICO              | CONCEPTO                                   | Vr. UNIDITARIO | Vr. CONCEPTO |
| 1                         | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN | 571.000.00     | 571.000.00   |
|                           |                         |                                            |                | \$571.000.00 |
| =====                     |                         |                                            |                |              |

SON: \*\*QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
  
No. 11-177200-00000-0000  
Fecha: 2011-12-22 17:27:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 114

4

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau

(43) International Publication Date  
29 December 2010 (29.12.2010)



(10) International Publication Number  
**WO 2010/149357 A2**

(51) International Patent Classification:  
A61K 38/22 (2006.01)

(21) International Application Number:  
PCT/EP2010/003781

(22) International Filing Date:  
24 June 2010 (24.06.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
61/220,055 24 June 2009 (24.06.2009) US

(72) Inventor; and

(71) Applicant : EVANS-FREKE, Stephen [IE/US]; P.O.  
Box 270, St. Thomas, Virgin Islands 00804 (US).

(74) Agent: WEBER, Martin; Jones Day, Prinzregenten-  
strasse 11, 80538 München (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,  
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,

CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,  
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,  
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,  
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,  
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,  
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,  
ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,  
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,  
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK,  
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished  
upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: METHODS OF USING CORTICOTROPIN-RELEASING FACTOR FOR THE TREATMENT OF CANCER

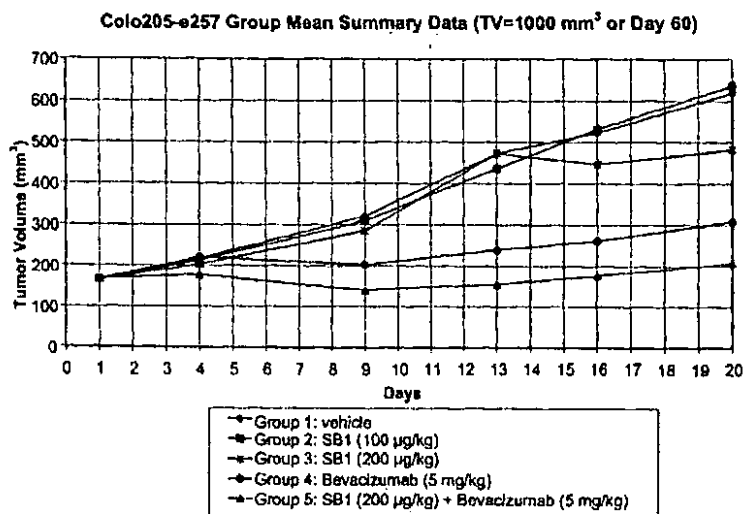


Figure 11C

(57) Abstract: Provided herein is are methods of treating cancer in a human by administering CRF, optionally in combination with a second agent, such as an angiogenesis inhibitor.

21

**METHODS OF USING CORTICOTROPIN-RELEASING FACTOR FOR THE  
TREATMENT OF CANCER**

**1. PRIORITY**

[0001] This application claims the benefit of United States Provisional Application No 61/220,055, filed on June 24, 2009, incorporated herein by reference in its entirety.

**2. FIELD**

[0002] Provided herein are methods for use of corticotropin-releasing factor (CRF) for the treatment of cancer.

**3. BACKGROUND**

[0003] There are many compositions known in the art for the treatment of cancer.

**4. SUMMARY OF THE DISCLOSURE**

[0004] Applicants have determined that CRF alone can surprisingly have a beneficial effect for treatment of tumors. Prior uses of CRF include a study examining the use of CRF as an adjuvant to dexamethasone to reduce brain edema. The study concluded that “[c]orticotropin acetate treatment was associated with reduced exposure to dexamethasone and improvement in steroid-related side effects in patients [with] peritumoral edema.” (Mechtler *et al.*, 11th Annual Meeting of the Society For Neuro-Oncology (SNO) Orlando, Florida, November 15-19, 2006 and Mechtler *et al.* 43rd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), Chicago, Illinois, June 1-5, 2007). Unlike the prior uses of CRF, the Applicants have found that CRF alone can prevent the development or growth of a tumor and may even reduce the size of a tumor. In particular, Applicants found that patients treated with CRF alone not only maintained tumor size, but also exhibited reduction in size of brain tumors, and exhibited prolonged survival rates. Applicants also found that patients with metastatic tumors were particularly responsive to treatment with CRF. Applicants have also found that CRF, when used in combination with one or more agents, such as an angiogenesis inhibitor, such as bevacizumab (Avastin®) or sunitinib malate (Sutent®), is effective preventing the development or growth of a tumor and may even reduce the size of a tumor.

[0005] Thus, in a first aspect, provided herein are methods for treating or managing cancer by administering CRF to a human subject. As used herein, the term “cancer” refers to a neoplasm or tumor resulting from abnormal uncontrolled growth of cells. Non-limiting examples include those cancers described in Section 4, *infra*. The term “cancer”

CONFIRMATION COPY

5

encompasses a disease involving both pre-malignant and malignant cancer cells. In some embodiments, cancer refers to a localized overgrowth of cells that has not spread to other parts of a subject, e.g., a benign or malignant tumor. As used herein "subject" is a human, such as a patient. In other embodiments, cancer refers to a malignant tumor which has invaded and destroyed neighboring body structures and spread to distant sites. As used herein, the terms "treat", "treating" or "treatment of" mean that the severity of a subject's condition is reduced or at least partially improved or ameliorated and/or that some alleviation, mitigation or decrease in at least one clinical symptom is achieved and/or there is an inhibition or delay in the progression of the condition and/or delay in the progression of disease or illness. As used herein and unless otherwise indicated, the term "managing" encompasses preventing the recurrence of the particular disease or disorder in a patient who had suffered from it, lengthening the time a patient who had suffered from the disease or disorder remains in remission, reducing mortality rates of the patients, and/or maintaining a reduction in severity or avoidance of a symptom associated with the disease or condition being managed.

[0006] In a related aspect, the methods of the disclosure can be used to prevent tumor progression. As used herein and unless otherwise indicated, the term "tumor progression" encompasses continued tumor growth, an increase in tumor size or volume, and/or formation of metastases. As used herein and unless otherwise indicated, the term "preventing tumor progression" and any grammatical equivalents thereof mean that the tumor growth is inhibited, stopped or reversed, that the size or volume of the tumor remains the same or decreases, and/or that no additional metastases of the tumor are formed in other parts of the body. The term further may also include to mean lengthening the time that a patient who had suffered from a tumor remains in remission, reducing mortality rates of tumor patients, preventing the worsening of a symptom associated with the tumor, and/or maintaining a reduction in severity or avoidance of a symptom associated with the tumor.

[0007] In one aspect, provided herein is a method for preventing tumor progression in a human, by administering for more than three days, a composition comprising CRF at a total daily dose no less than about 1 mg, to a human diagnosed with or potentially having the tumor. In another aspect, provided herein is a method for preventing tumor progression in a human, by administering for more than three days, a composition comprising CRF, wherein CRF is administered at a dose effective to inhibit tumor progression, to a human diagnosed with or potentially having the tumor. As used herein and unless otherwise indicated the term "a human diagnosed with a tumor" refers to a human in which a neoplastic growth of a tissue

2

5

which may be either benign or malignant exists and/or has been detected. In some embodiments, the term refers to a cancer patient. As used herein and unless otherwise indicated the term "a human that potentially has a tumor" refers to a human showing symptoms or abnormal tissue growth that are associated with a tumor, in such a human the tumor may have been detected or a physician has reasonable belief that the tumor exists based on clinical presentation.

[0008] In another aspect, the invention features a method of preventing tumor progression in a human by administering a composition comprising CRF to a human having metastatic disease, or compositions comprising CRF for use in treating metastatic disease in a human. In another aspect, the invention features a method of prophylactically preventing the development of metastasis in a human by administering a composition comprising CRF to a human, or compositions comprising CRF for use in prophylactically preventing the development of metastasis in a human.

[0009] Further, provided herein is a treatment regimen for prevention of tumor progression in a human, by administering for more than three days, a composition comprising CRF, to a human potentially having the tumor; and monitoring tumor progression in the human. In another embodiment, provided herein is a composition or kit comprising CRF for use in the prevention of tumor progression in a human prepared to be administered for more than three days. As used herein and unless otherwise indicated, the term "monitoring" refers to methods that can be used to determine tumor growth, an increase in tumor size or volume, and/or formation of metastases. These methods comprise imaging technologies including X-ray radiography, computer tomography, and magnetic resonance imaging (MRI); the detection of biomarkers; biopsy procedures; and any other method known to a person of skill in the art, which may be used to determine tumor growth, an increase in tumor size or volume, and/or formation of metastases.

[0010] In another aspect, the invention features a method for treating malignant tumors in humans comprising administering CRF such that the biological activity of the tumor is altered, or compositions comprising CRF for use in treating malignant tumors in human wherein the biological activity of the tumor is altered. Examples of the biological activity of the tumor that may be altered in accordance with the invention include, but are not limited to, hormone production, stimulation of angiogenesis, tumor growth, metabolic activity, cytokine production, immunogenicity, stimulating localized fluid accumulation, alteration of extracellular matrix, including cartilage, rate of cell division, production of toxins and other cytotoxic molecules, and alteration of apoptosis.

6

[0011] In accordance with any of the methods provided herein, CRF can be administered over a period of time that exceeds three days, such as for five days or more, for seven to fourteen days or more, for two or three weeks or more, or for a year or more. In accordance with any of the compositions or uses provided herein, CRF can be prepared to be administered over a period of time that exceeds three days, such as for five days or more, for seven to fourteen days or more, for two or three weeks or more, or for a year or more.

[0012] In accordance with the disclosure, CRF can be prepared to be administered continuously over that time or may be prepared to be administered intermittently over that time. The CRF can be prepared to be administered as a single dose (e.g., a single bolus injection) or intermittently by multiple injections or infusions. Alternatively, the CRF dose can be prepared to be administered over a period of time (e.g., continuous infusion).

[0013] Administration of CRF may be continued or repeated until the patient experiences stable disease or regression, or until the patient experiences disease progression or unacceptable toxicity.

[0014] CRF can be prepared to be administered either subcutaneously or intravenously. In one embodiment, CRF is prepared to be administered intravenously. In some embodiments, CRF is prepared to be administered by intravenous infusion at a rate of 0.01  $\mu\text{g/kg/hr}$  to 40  $\mu\text{g/kg/hr}$ ; 0.05  $\mu\text{g/kg/hr}$  to 30  $\mu\text{g/kg/hr}$ ; 1.0  $\mu\text{g/kg/hr}$  to 20  $\mu\text{g/kg/hr}$ ; 2  $\mu\text{g/kg/hr}$  to 15  $\mu\text{g/kg/hr}$  and 5  $\mu\text{g/kg/hr}$  to 10  $\mu\text{g/kg/hr}$ . In other embodiments, CRF is prepared to be administered by subcutaneous injection. The amount of CRF injected may vary. In certain embodiments, the CRF is prepared to be administered subcutaneously or intravenously in an amount in the range of 0.01  $\mu\text{g/kg/hr}$  to 1 mg/kg/hr; 0.05  $\mu\text{g/kg/hr}$  to 500  $\mu\text{g/kg/hr}$ ; 1.0  $\mu\text{g/kg/hr}$  to 200  $\mu\text{g/kg/hr}$ ; 2  $\mu\text{g/kg/hr}$  to 150  $\mu\text{g/kg/hr}$ ; 5  $\mu\text{g/kg/hr}$  to 100  $\mu\text{g/kg/hr}$ ; 10  $\mu\text{g/kg/hr}$  to 150  $\mu\text{g/kg/hr}$ ; 20  $\mu\text{g/kg/hr}$  to 100  $\mu\text{g/kg/hr}$ ; 30  $\mu\text{g/kg/hr}$  to 50  $\mu\text{g/kg/hr}$ ; 20  $\mu\text{g/kg/hr}$  to 30  $\mu\text{g/kg/hr}$ ; and 10  $\mu\text{g/kg/hr}$  to 15  $\mu\text{g/kg/h}$ . In certain embodiments, the amount of CRF is prepared to be administered subcutaneously, intravenously, topically, intradermally, transdermally, intranasally, or via pulmonary in an amount that can be 1  $\mu\text{g/kg}$ , 2  $\mu\text{g/kg}$ , 3  $\mu\text{g/kg}$ , 4  $\mu\text{g/kg}$ , 5  $\mu\text{g/kg}$ , 6  $\mu\text{g/kg}$ , 10  $\mu\text{g/kg}$ , 15  $\mu\text{g/kg}$ , 20  $\mu\text{g/kg}$ , 30  $\mu\text{g/kg}$ , 40  $\mu\text{g/kg}$ , 50  $\mu\text{g/kg}$ , 60  $\mu\text{g/kg}$ , 70  $\mu\text{g/kg}$ , 80  $\mu\text{g/kg}$ , 90  $\mu\text{g/kg}$ , 100  $\mu\text{g/kg}$ , 200  $\mu\text{g/kg}$ , 300  $\mu\text{g/kg}$ , 400  $\mu\text{g/kg}$ , 500  $\mu\text{g/kg}$ , 600  $\mu\text{g/kg}$ , 700  $\mu\text{g/kg}$ , 800  $\mu\text{g/kg}$ , 900  $\mu\text{g/kg}$ , and 1 mg/kg.

[0015] CRF can also be prepared to be administered via subcutaneous, intravenous, topical, intradermal, transdermal, intranasal, or via pulmonary routes.

[0016] CRF can be prepared to be administered to a patient diagnosed with a tumor in a total daily dose exceeding 100 mg. In some embodiments, the total daily dose of CRF is in the range of 0.1 mg to 20 mg. In some embodiments, the total daily dose of CRF is in the range of 1 mg to 20 mg. In certain embodiments, the total daily dose of CRF is in the range of 2.5 mg to 10 mg. In certain embodiments, the total daily dose of CRF is in the range of 4 mg to 10 mg.

[0017] In some embodiments provided herein is a composition or kit comprising CRF for use in treating or managing cancer prepared to be administered in combination with another drug ("second active agent") or another therapy. In one embodiment, the second active agent is an angiogenesis inhibitor.

[0018] In one embodiment, the second active agent is the angiogenesis inhibitor bevacizumab (Avastin®). In various embodiments, provided herein is a composition or kit comprising CRF and bevacizumab (Avastin®) for use in treating cancer, for example, cancer of the colon or rectum, such as metastatic colorectal cancer; lung cancer, such as non-squamous non-small cell lung cancer; breast cancer, such as metastatic breast cancer or metastatic HER2-negative breast cancer; brain cancer, such as glioma, adult glioblastoma, pediatric glioblastoma, pediatric resistant glioblastoma, and pediatric medulloblastoma; and or renal cancer, such as advanced renal cell carcinoma.

[0019] In another embodiment, the second active agent is the angiogenesis inhibitor sunitinib malate (Sutent®). In various embodiments, provided herein is a composition or kit comprising CRF and sunitinib malate (Sutent®) for use in treating cancer, for example, renal cancer, such as advanced renal cell carcinoma; cancer of the colon or rectum, such as metastatic colorectal cancer; lung cancer, such as non-squamous non-small cell lung cancer; breast cancer, such as metastatic breast cancer or metastatic HER2-negative breast cancer; or brain cancer, such as glioma, adult glioblastoma, pediatric glioblastoma, pediatric resistant glioblastoma, and pediatric medulloblastoma.

[0020] In another aspect, the invention features a method for preventing tumor progression in a subject having cancer, comprising administering CRF and an angiogenesis inhibitor, such as bevacizumab (Avastin®) or sunitinib malate (Sutent®), to said subject, wherein tumor progression in the subject is monitored or the administration of CRF and an angiogenesis inhibitor results in a maintenance or decrease in the size of the tumor. In an embodiment, provided herein is a composition or kit comprising CRF and an angiogenesis inhibitor, such as bevacizumab (Avastin®) or sunitinib malate (Sutent®), for use in preventing tumor progression in a subject having cancer. In another aspect, the invention

7

features a method for treating human subjects having cancer, comprising administering CRF and an angiogenesis inhibitor, such as bevacizumab (Avastin®) or sunitinib malate (Sutent®), to said human subjects in an amount effective to result in the maintenance or decrease in the size of the tumor in at least 10% of the human subjects. In an embodiment, provided herein is a composition or kit comprising CRF and an angiogenesis inhibitor, such as bevacizumab (Avastin®) or sunitinib malate (Sutent®), for use in treating human subjects having cancer, wherein the CRF and the angiogenesis inhibitor are prepared to be administered in an amount effective to result in the maintenance or decrease in the size of the tumor in at least 10% of the human subjects. In another aspect, the invention features a method for treating a human subject having cancer, comprising administering CRF in an amount of about 1 mg; 2 mg; 3 mg; 4 mg; 5 mg; 6 mg; 7 mg; 8 mg; 9 mg; or 10 mg, once or twice daily and an angiogenesis inhibitor, such as bevacizumab (Avastin®) at a dose of 5 mg/kg or 15 mg/kg, once a week, every two weeks or every three weeks; or sunitinib malate (Sutent®), at a dose of 12.5 mg; 25 mg; or 50 mg taken once daily. In an embodiment, provided herein is a composition or kit comprising CRF and an angiogenesis inhibitor, such as bevacizumab (Avastin®) or sunitinib malate (Sutent®), for use in treating a human subject having cancer, wherein the CRF and angiogenesis inhibitor are prepared to be administered in a CRF dose of about 1 mg; 2 mg; 3 mg; 4 mg; 5 mg; 6 mg; 7 mg; 8 mg; 9 mg; or 10 mg, once or twice daily and in an angiogenesis inhibitor, such as bevacizumab (Avastin®), dose of 5 mg/kg or 15 mg/kg, once a week, every two weeks or every three weeks; or an angiogenesis inhibitor, such as sunitinib malate (Sutent®), dose of 12.5 mg; 25 mg; or 50 mg once daily. In another aspect, the invention features a method for preventing tumor progression in a subject having cancer, comprising administering CRF and an angiogenesis inhibitor, such as bevacizumab (Avastin®) or sunitinib malate (Sutent®), to said subject, wherein CRF and the angiogenesis inhibitor are administered at a therapeutically effective dose to inhibit tumor progression; and wherein, when tested in an animal model, the effect of administering a combination of said CRF and said angiogenesis inhibitor on inhibiting tumor progression is greater than administering either said CRF or said angiogenesis inhibitor alone. In an embodiment, provided herein is a composition or kit comprising CRF and an angiogenesis inhibitor, such as bevacizumab (Avastin®) or sunitinib malate (Sutent®), wherein CRF and the angiogenesis inhibitor are prepared to be administered at a therapeutically effective dose to inhibit tumor progression; and wherein, when tested in an animal model, the effect of administering a combination of said CRF and said angiogenesis inhibitor on inhibiting tumor progression is greater than administering either said CRF or said angiogenesis inhibitor alone.

In another aspect, the invention features a method for preventing tumor progression in a subject having cancer, comprising administering CRF and an angiogenesis inhibitor, such as bevacizumab (Avastin®) or sunitinib malate (Sutent®), to said subject, wherein said cancer is breast, lung, colon, or renal cancer. In an embodiment, provided herein is a composition or kit comprising CRF and an angiogenesis inhibitor, such as bevacizumab (Avastin®) or sunitinib malate (Sutent®), for use in preventing tumor progression in a subject having cancer, wherein the cancer is breast, lung, colon, or renal cancer.

[0021] In another aspect, the invention features a method for preventing tumor progression in a subject having cancer, comprising administering CRF and an angiogenesis inhibitor, such as bevacizumab (Avastin®) or sunitinib malate (Sutent®), to said subject, wherein tumor progression in the subject is monitored or the administration of CRF and an angiogenesis inhibitor results in a maintenance or decrease in the size of the tumor, and wherein the CRF has an angiogenesis inhibitor-sparing effect. In an embodiment, provided herein is a composition or kit comprising CRF and an angiogenesis inhibitor, such as bevacizumab (Avastin®) or sunitinib malate (Sutent®), for use in preventing tumor progression in a subject having cancer, wherein tumor progression in the subject is monitored or the administration of CRF and an angiogenesis inhibitor results in a maintenance or decrease in the size of the tumor, and wherein the CRF has an angiogenesis inhibitor-sparing effect. In another aspect, the invention features a method for preventing tumor progression in a subject having cancer, comprising administering CRF and an angiogenesis inhibitor, such as bevacizumab (Avastin®) or sunitinib malate (Sutent®), to said subject, wherein tumor progression in the subject is monitored or the administration of CRF and an angiogenesis inhibitor results in a maintenance or decrease in the size of the tumor, and wherein the amount of bevacizumab (Avastin®) or sunitinib malate (Sutent®) administered is less than an amount of bevacizumab (Avastin®) or sunitinib malate (Sutent®) for preventing tumor progression in a subject having cancer when administered alone. In an embodiment, provided herein is a composition or kit comprising CRF and an angiogenesis inhibitor, such as bevacizumab (Avastin®) or sunitinib malate (Sutent®), for preventing tumor progression in a subject having cancer, wherein tumor progression in the subject is monitored or the administration of CRF and an angiogenesis inhibitor results in a maintenance or decrease in the size of the tumor, and wherein the amount of bevacizumab (Avastin®) or sunitinib malate (Sutent®) administered is less than an amount of bevacizumab (Avastin®) or sunitinib malate (Sutent®) for preventing tumor progression in a subject having cancer when administered alone. In another aspect, the invention features a method for treating a human

subject having cancer comprising administering CRF in an amount of about 1 mg; 2 mg; 3 mg; 4 mg; 5 mg; 6 mg; 7 mg; 8 mg; 9 mg; or 10 mg, once or twice daily and an angiogenesis inhibitor, such as bevacizumab (Avastin®) at a dose of 0.1 mg/kg; 0.5 mg/kg; 1 mg/kg; 2.5 mg/kg; or 5 mg/kg, once a week, every two weeks or every three weeks; or sunitinib malate (Sutent®), at a dose of 1 mg; 5 mg; or 10 mg taken once daily. In an embodiment, provided herein is a composition or kit comprising CRF and an angiogenesis inhibitor, such as bevacizumab (Avastin®) or sunitinib malate (Sutent®), for use in treating a human subject having cancer, wherein the CRF and angiogenesis inhibitor are prepared to be administered at a CRF dose of about 1 mg; 2 mg; 3 mg; 4 mg; 5 mg; 6 mg; 7 mg; 8 mg; 9 mg; or 10 mg, once or twice daily, and at a dose of angiogenesis inhibitor, such as bevacizumab (Avastin®), of 0.1 mg/kg; 0.5 mg/kg; 1 mg/kg; 2.5 mg/kg; or 5 mg/kg, once a week, every two weeks or every three weeks; or a dose of angiogenesis inhibitor, such as sunitinib malate (Sutent®), of 1 mg; 5 mg; or 10 mg taken once daily. In another aspect, the invention features a method for preventing tumor progression in a subject having cancer, comprising administering CRF and an angiogenesis inhibitor, such as bevacizumab (Avastin®) or sunitinib malate (Sutent®), to said subject, wherein CRF and the angiogenesis inhibitor are administered at a therapeutically effective dose to inhibit tumor progression; and wherein, when tested in an animal model, the effect of administering a combination of said CRF and said angiogenesis inhibitor on inhibiting tumor progression is greater than administering either said CRF or said angiogenesis inhibitor alone, and wherein the CRF has an angiogenesis inhibitor-sparing effect. In an embodiment, provided herein is a composition or kit comprising CRF and an angiogenesis inhibitor, such as bevacizumab (Avastin®) or sunitinib malate (Sutent®), for preventing tumor progression in a subject having cancer, wherein CRF and the angiogenesis inhibitor are administered at a therapeutically effective dose to inhibit tumor progression; and wherein, when tested in an animal model, the effect of administering a combination of said CRF and said angiogenesis inhibitor on inhibiting tumor progression is greater than administering either said CRF or said angiogenesis inhibitor alone, and wherein the CRF has an angiogenesis inhibitor-sparing effect. In another aspect, the invention features a method for preventing tumor progression in a subject having cancer, comprising administering CRF and an angiogenesis inhibitor, such as bevacizumab (Avastin®) or sunitinib malate (Sutent®), to said subject, wherein said cancer is breast, lung, colon, or renal cancer, and wherein the CRF has an angiogenesis inhibitor-sparing effect. In an embodiment, provided herein is a composition or kit comprising CRF and an angiogenesis inhibitor, such as bevacizumab (Avastin®) or sunitinib malate (Sutent®), for use in preventing tumor

progression in a subject having cancer, wherein the cancer is breast, lung, colon, or renal cancer, and wherein the CRF has an angiogenesis inhibitor-sparing effect.

[0022] In another aspect, the invention features a container for a pharmaceutical composition comprising CRF and a pharmaceutical label, wherein the pharmaceutical label indicates that the CRF is to be administered with an angiogenesis inhibitor, such as bevacizumab (Avastin®) or sunitinib malate (Sutent®), for treatment of cancer. In one embodiment, the dose of CRF administered is between 50 µg/kg to 300 µg/kg of body weight of a subject. In a particular embodiment, the dose of CRF administered is 100 µg/kg of body weight of a subject. In a particular embodiment, the dose of CRF administered is 200 µg/kg of body weight of a subject. In one embodiment, the pharmaceutical label indicates that the bevacizumab (Avastin®) is to be administered at a dose range between 5 mg/kg and 15 mg/kg of body weight of a subject once a week, every two weeks or every three weeks. In one particular embodiment, the pharmaceutical label indicates that the bevacizumab (Avastin®) is to be administered at a dose of 10 mg/kg of body weight of a subject. In one embodiment, the pharmaceutical label indicates that Sutent® is administered at a dose of 12.5 mg; 25 mg or 50 mg taken once daily. In related embodiments provided herein is a composition or kit comprising CRF and an angiogenesis inhibitor, such as bevacizumab (Avastin®) or sunitinib malate (Sutent®), for use in the treatment of cancer. In one embodiment, the CRF and an angiogenesis inhibitor are prepared to be administered at a CRF dose between 50 µg/kg to 300 µg/kg of body weight of a subject. In a particular embodiment, the CRF and an angiogenesis inhibitor are prepared to be administered at a CRF dose of 100 µg/kg of body weight of a subject. In a particular embodiment, the CRF and an angiogenesis inhibitor are prepared to be administered at a CRF dose of 200 µg/kg of body weight of a subject. In one embodiment, the CRF and an angiogenesis inhibitor, such as bevacizumab (Avastin®), are prepared to be administered at an angiogenesis inhibitor dose between 5 mg/kg and 15 mg/kg of body weight of a subject once a week, every two weeks or every three weeks. In one particular embodiment, the CRF and an angiogenesis inhibitor, such as bevacizumab (Avastin®), are prepared to be administered at an angiogenesis inhibitor dose of 10 mg/kg of body weight of a subject. In one particular embodiment, the CRF and an angiogenesis inhibitor, such as sunitinib malate (Sutent®), are prepared to be administered at an angiogenesis inhibitor dose of 12.5 mg; 25 mg or 50 mg taken once daily. In all the disclosed embodiments, the CRF and the angiogenesis inhibitor may be administered, or prepared to be administered, separately or simultaneously.

9

[0023] CRF may be administered in combination with one or more drugs or one or more therapies for treating or managing cancer. CRF may be prepared to be administered in combination with one or more drugs or one or more therapies for treating or managing cancer. In one embodiment, CRF is administered with bevacizumab (Avastin®) and one or more drugs or one or more therapies for treating or managing cancer, such as chemotherapy. In one embodiment, provided herein is the use of CRF for treating or managing cancer, wherein the CRF is prepared to be administered with bevacizumab (Avastin®) and one or more drugs or one or more therapies for treating or managing cancer, such as chemotherapy. In one embodiment, CRF is administered with sunitinib malate (Sutent®) and one or more drugs or one or more therapies for treating or managing cancer, such as chemotherapy. In one embodiment, provided herein is the use of CRF for treating or managing cancer, wherein the CRF is prepared to be administered with sunitinib malate (Sutent®) and one or more drugs or one or more therapies for treating or managing cancer, such as chemotherapy.

[0024] In a specific embodiment, the tumor is a brain tumor. The brain tumor may be a glioblastoma (both adult and pediatric), pediatric resistant glioblastoma, glioma, ependymoma, astrocytoma, medulloblastoma, pediatric medulloblastoma, neuroglioma, oligodendroglioma or meningioma. Alternatively, the brain tumor may be a secondary brain tumor or a brain metastasis.

[0025] Other cancers and tumors that can be treated in accordance with the methods, compositions, and kits provided herein include, but are not limited to bladder cancer, breast cancer, cervical cancer, colon cancer (including colorectal cancer), esophageal cancer, gastric cancer, head and neck cancer, liver cancer, lung cancer (both small cell and non-small cell), squamous non-small cell lung cancer, melanoma, myeloma, neuroblastoma, ovarian cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, renal cancer, advanced renal carcinoma, sarcoma (including osteosarcoma), skin cancer (including squamous cell carcinoma), stomach cancer, testicular cancer, thyroid cancer, and uterine cancer. In one embodiment, the methods encompass treating or managing colon, pancreas, breast, mesothelioma, cholangiocarcinoma, leiomyosarcoma, liposarcoma, melanoma, nasopharyngeal, neuroendocrine, ovarian, renal, salivary gland, small cell lung cancer, or spindle cell carcinoma.

[0026] In some embodiments, the methods, compositions, and kits described herein may include treating a metastasis resulting from bladder cancer, breast cancer (including metastatic HER2-negative breast cancer), cervical cancer, colon cancer (including colorectal cancer), esophageal cancer, head and neck cancer, liver cancer, lung cancer (both small cell and non-small cell), melanoma, myeloma, neuroblastoma, ovarian cancer, pancreatic cancer,

prostate cancer, renal cancer, sarcoma (including osteosarcoma), skin cancer (including squamous cell carcinoma), stomach cancer, testicular cancer, thyroid cancer, uterine cancer, mesothelioma, cholangiocarcinoma, leiomyosarcoma, liposarcoma, nasopharyngeal cancer, neuroendocrine cancer, ovarian cancer, renal cancer, salivary gland cancer, small cell lung cancer, or spindle cell carcinoma. In some embodiments, the methods described herein may include treating a metastatic brain tumor resulting from bladder cancer, breast cancer, cervical cancer, colon cancer (including colorectal cancer), esophageal cancer, head and neck cancer, liver cancer, lung cancer (both small cell and non-small cell), non-squamous non-small cell lung cancer, melanoma, myeloma, neuroblastoma, ovarian cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, renal cancer, advanced renal cell carcinoma, sarcoma (including osteosarcoma), skin cancer (including squamous cell carcinoma), stomach cancer, testicular cancer, thyroid cancer, uterine cancer, mesothelioma, cholangiocarcinoma, leiomyosarcoma, liposarcoma, nasopharyngeal cancer, neuroendocrine cancer, ovarian cancer, renal cancer, salivary gland cancer, small cell lung cancer, or spindle cell carcinoma.

[0027] Methods, compositions, and kits also include prophylactic methods, compositions, and kits to prevent metastasis resulting from bladder cancer, breast cancer, cervical cancer, colon cancer (including colorectal cancer), esophageal cancer, head and neck cancer, liver cancer, lung cancer (both small cell and non-small cell), non-squamous non-small cell lung cancer, melanoma, myeloma, neuroblastoma, ovarian cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, renal cancer, advanced renal cell carcinoma, sarcoma (including osteosarcoma), skin cancer (including squamous cell carcinoma), stomach cancer, testicular cancer, thyroid cancer, uterine cancer, mesothelioma, cholangiocarcinoma, leiomyosarcoma, liposarcoma, nasopharyngeal cancer, neuroendocrine cancer, ovarian cancer, renal cancer, salivary gland cancer, small cell lung cancer, or spindle cell carcinoma. Methods, compositions, and kits also include prophylactic methods, compositions, and kits to prevent metastasis of a brain tumor resulting from bladder cancer, breast cancer, cervical cancer, colon cancer (including colorectal cancer), esophageal cancer, head and neck cancer, liver cancer, lung cancer (both small cell and non-small cell), non-squamous non-small cell lung cancer, melanoma, myeloma, neuroblastoma, ovarian cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, renal cancer, advanced renal cell carcinoma, sarcoma (including osteosarcoma), skin cancer (including squamous cell carcinoma), stomach cancer, testicular cancer, thyroid cancer, uterine cancer, mesothelioma, cholangiocarcinoma, leiomyosarcoma, liposarcoma, nasopharyngeal cancer, neuroendocrine cancer, ovarian cancer, renal cancer, salivary gland cancer, small cell lung cancer, or spindle cell carcinoma.

[0028] In some embodiments, the tumor or cancer to be treated has relapsed or recurred. The term "relapsed" or "recurred" refers to a situation where patients who have had a remission of cancer after therapy have a return of cancer cells.

[0029] In other embodiments, the tumor or cancer to be treated has become refractory or resistant. The term "refractory" or "resistant" refers to a circumstance where patients, even after intensive treatment, have residual cancer cells in their body.

[0030] In some embodiments, the tumor or cancer to be treated has not previously been treated, so that the administration of CRF with an angiogenesis inhibitor is a first line treatment.

[0031] In certain embodiments, the methods described herein may comprise administering CRF conjugated to a biopolymer or biocompatible polymer. In certain embodiments, provided herein is a composition or kit comprising of CRF conjugated to a biopolymer or biocompatible polymer for the uses described herein. As used herein, the term "CRF conjugate" refers to a CRF polypeptide that has been modified to include a moiety that results in an improved pharmacokinetic profile as compared to unmodified CRF. The improvement in the pharmacokinetic profile may be observed as an improvement in one or more of the following parameters: potency, stability, area under the curve and circulating half life. In specific embodiments, CRF is conjugated to polyethylenglycol (PEG).

## 5. BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

[0032] FIG. 1 shows Kaplan-Meier survival curves of U87 Fluc brain tumor-bearing mice, that were either left untreated (Ctrl) or were administered 0.3 mg/kg (DEX low) or 1 mg/kg (DEX high) dexamethasone subcutaneously (s.c.) twice daily or were treated with 30 µg/kg (hCRF low) or 100 µg/kg (hCRF high) cortecoreline acetate subcutaneously twice daily.

[0033] FIG. 2 shows Kaplan-Meier survival curves of U87 Fluc brain tumor-bearing mice, that were either left untreated (Ctrl) or that were administered 20 mg/kg carmustine (BiCNU) or 40 mg/kg temozolomide (TMZ) intraperitoneally 5 days/week.

[0034] FIG. 3 shows graphs of photon emission of U87 Fluc brain tumors in mice, that were administered 100 µg/kg cortecoreline acetate (hCRF high) subcutaneously twice daily (treatment, panel 3B) in comparison to photon emission of U87 Fluc brain tumors in mice, that were left untreated (control, panel 3A).

[0035] FIG. 4 shows graphs of photon emission of U87 Fluc brain tumors in mice, that were administered 30 µg/kg cortecoreline acetate (hCRF low) subcutaneously twice daily

(treatment, panel 4B) in comparison to photon emission of U87 Fluc brain tumors in mice, that were left untreated (control, panel 4A):

[0036] FIG. 5 shows graphs of photon emission of U87 Fluc brain tumors in mice, that were administered 1 mg/kg dexamethasone (DEX high) subcutaneously (s.c.) twice daily (treatment, panel 5B) in comparison to photon emission of U87 Fluc brain tumors in mice, that were left untreated (control, panel 5A).

[0037] FIG. 6 shows graphs of photon emission of U87 Fluc brain tumors in mice, that were administered 20 mg/kg carmustine (BiCNU) intraperitoneally 5 days/week (treatment, panel 6B) in comparison to photon emission of U87 Fluc brain tumors in mice, that were left untreated (control, panel 6A).

[0038] FIG. 7 shows graphs of photon emission of U87 Fluc brain tumors in mice, that were administered 40 mg/kg temozolomide (TMZ) intraperitoneally 5 days/week (treatment, panel 7B) in comparison to photon emission of U87 Fluc brain tumors in mice, that were left untreated (control, panel 7A).

[0039] FIG. 8 shows a graph of the percent change in brain tumor size as measured by MRI in brain cancer patients receiving 2 mg/day (1 mg dose, twice daily) of human CRF subcutaneously for at least 3-6 months.

[0040] FIG. 9 shows a graph of the percent change in brain tumor size as measured by MRI in brain cancer patients receiving 2 mg/day (1 mg dose, twice daily) of human CRF subcutaneously for at least 3-6 months.

[0041] FIG. 10 shows a graph of the percent change in brain tumor size as measured by MRI in metastatic patients receiving 2 mg/day (1 mg dose, twice daily) of human CRF subcutaneously for at least 3-6 months.

[0042] FIG. 11A shows a table, which shows the number of mice, agent(s), dose, route of administration, schedule, for each of the groups of mice in a study analyzing the effect of administration of CRF, bevacizumab (Avastin®), or CRF and bevacizumab (Avastin®) on human colon tumor cell growth in mice. In this and other Figures CRF is also termed SB1.

[0043] FIG. 11B shows a graph of the change in body weight over time in mice involved in a study analyzing the effect of administration of CRF, bevacizumab (Avastin®), or CRF and bevacizumab (Avastin®) on human colon tumor cell growth.

[0044] FIG. 11C shows a graph of the change in tumor volume over time in mice involved in a study analyzing the effect of administration of CRF, bevacizumab (Avastin®), or CRF and bevacizumab (Avastin®) on human colon tumor cell growth.

[0045] FIG. 11D shows a table summarizing the response for day 20 of groups of mice involved in a study analyzing the effect of administration of CRF, bevacizumab (Avastin®), or CRF and bevacizumab (Avastin®) on human colon tumor cell growth.

[0046] FIG. 12A shows a table, which shows the number of mice, agent(s), dose, route of administration, schedule, for each of the groups of mice in a study analyzing the effect of administration of CRF, bevacizumab (Avastin®), or CRF and bevacizumab (Avastin®) on human non-small cell lung carcinoma tumor cell growth in mice.

[0047] FIG. 12B shows a graph of the change in body weight over time in mice involved in a study analyzing the effect of administration of CRF, bevacizumab (Avastin®), or CRF and bevacizumab (Avastin®) on human non-small cell lung carcinoma tumor cell growth.

[0048] FIG. 12C shows a graph of the change in tumor volume over time in mice involved in a study analyzing the effect of administration of CRF, bevacizumab (Avastin®), or CRF and bevacizumab (Avastin®) on human non-small cell lung carcinoma tumor cell growth.

[0049] FIG. 12D shows a table summarizing the response for day 20 of groups of mice involved in a study analyzing the effect of administration of CRF, bevacizumab (Avastin®), or CRF and bevacizumab (Avastin®) on human non-small cell lung carcinoma tumor cell growth.

[0050] FIG. 13A shows a table, which shows the number of mice, agent(s), dose, route of administration, schedule, for each of the groups of mice in a study analyzing the effect of administration of CRF, bevacizumab (Avastin®), or CRF and bevacizumab (Avastin®) on human breast carcinoma cell growth in mice.

[0051] FIG. 13B shows a graph of the change in body weight over time in mice involved in a study analyzing the effect of administration of CRF, bevacizumab (Avastin®), or CRF and bevacizumab (Avastin®) on human breast carcinoma cell growth.

[0052] FIG. 13C shows a graph of the change in tumor volume over time in mice involved in a study analyzing the effect of administration of CRF, bevacizumab (Avastin®), or CRF and bevacizumab (Avastin®) on human breast carcinoma cell growth.

[0053] FIG. 13D shows a table summarizing the response for day 27 of groups of mice involved in a study analyzing the effect of administration of CRF, bevacizumab (Avastin®), or CRF and bevacizumab (Avastin®) on human breast carcinoma cell growth.

## 6. DETAILED DESCRIPTION

### 6.1 CORTICOTROPIN-RELEASING FACTOR

[0054] Corticotropin-Releasing Factor (CRF) is an endogenous 41 amino acid peptide first identified in 1981 as the major hypothalamic hormone responsible for stimulation of the pituitary-adrenal axis (Vale, W., *et al.*, *Science* 213:1394-1397 (1981)). In certain embodiments, the CRF peptides employed in the formulations of the instant disclosure are synthesized using solid- or solution-phase peptide synthesis techniques. However, other sources of the CRF peptide are readily available to the ordinarily skilled artisan. The terms "corticotropin releasing factor" and "CRF" likewise cover biologically active CRF equivalents; *e.g.*, peptides differing in one or more amino acids in the overall amino acid sequence as well as substitutional, deletional, insertional and modified amino acid variants of CRF which substantially retain the biological activity normally associated with the intact CRF peptide.

[0055] CRF can be obtained from natural sources, expressed recombinantly, or produced synthetically. CRF is also known in the art as corticotrop(h)in-releasing hormone (CRH), corticoliberin, corticorelin and CRF-41. As used herein, the terms "corticotropin releasing factor", "CRF", "corticotrop(h)in-releasing hormone", "CRH", "corticoliberin", "corticorelin", "CRF-41" or grammatical equivalents thereof have a functional definition and refer to peptides which share one or more of the biological activities of the native, intact CRF peptide. Such biological activities include, for example, the ability to stimulate the release of ACTH, the ability to inhibit edema *in vivo* and the ability to bind to CRF receptors, including CRF Receptor 1 and CRF Receptor 2. Each of the above terms is intended to denote the 41 amino acid human, rat, ovine, sheep, goat, porcine, and fish corticotropin releasing factor peptides and CRF peptides from other mammals, whether isolated from natural source extraction and purification, from recombinant cell culture systems or synthesized using peptide synthesis technology. These terms are also intended to denote other CRF-related peptides which share one or more of the biological activities of the native CRF peptides such as urocortin (Vaughan, J., *et al.*, *Nature* 378:287-292 (1995), Donaldson, C. J., *et al.*, *Endocrinology* 137(5):2167-2170 (1996) and Turnbull, A. V., *et al.*, *Eur. J. Pharm.* 303:213-216 (1996)), urotensin I (Lederis, K., *et al.*, *Science* 218:162-164 (1982)) and sauvagine (Montecucchi, P. C., *et al.*, *Int. J. Pep. Prot. Res.* 16:191-199 (1980)).

[0056] CRF has been shown to have a peripheral, non-endocrine function mediated biological activity as a potent inhibitor of edema and inflammation (Wei, E. T. *et al.*, *Ciba Foundation Symposium* 172:258-276 (1993)). This has been confirmed in a series of

experiments in which systemic administration of CRF has been shown to inhibit vascular leakage of plasma constituents and associated tissue swelling in response to injury or inflammatory mediators (Wei, E. T. *et al.*, *European J. of Pharm.* 140:63-67 (1987), Serda, S. M. *et al.*, *Pharm. Res.* 26:85-91 (1992) and Wei, E. T. *et al.*, *Regulatory Peptides* 33:93-104 (1991)).

[0057] In certain embodiments of the methods, compositions, and kits described herein the CRF is synthetic, e.g. corticorelin acetate. In certain embodiments, the CRF used is XERECEPT™. In certain embodiments of the methods, compositions, and kits described herein, derivatives, analogs and conjugates of CRF can be used. An example of a conjugate of CRF is PEG-conjugated CRF (CRF-PEG), described in United States Application Serial No. 60/931,786, incorporated by reference herein.

[0058] In some embodiments, the CRF conjugates for use in treating or managing cancers, or are administered to a human subject as a method of treating or managing cancers. CRF conjugates have an improved pharmacokinetic profile as compared to unmodified CRF. CRF conjugates may show an improvement in one or more parameters of the pharmacokinetic profile, including AUC, C<sub>max</sub>, clearance (CL), half-life, and bioavailability as compared to unmodified CRF.

[0059] In certain embodiments, CRF is administered in the form of a pharmaceutical acceptable salt. As used herein and unless otherwise indicated, the term "pharmaceutically acceptable salt" includes, but is not limited to, salts of acidic or basic groups that can be present in the compounds provided herein. Under certain acidic conditions, the compound can form a wide variety of salts with various inorganic and organic acids. The acids that can be used to prepare pharmaceutically acceptable salts of such basic compounds are those that form salts comprising pharmacologically acceptable anions including, but not limited to, acetate, benzenesulfonate, benzoate, bicarbonate, bitartrate, bromide, calcium edetate, camsylate, carbonate, chloride, bromide, iodide, citrate, dihydrochloride, edetate, edisylate, estolate, esylate, fumarate, gluceptate, gluconate, glutamate, glycolylarsanilate, hexylresorcinate, hydrabamine, hydroxynaphthoate, isethionate, lactate, lactobionate, malate, maleate, mandelate, mesylate, methylsulfate, muscate, napsylate, nitrate, panthothenate, phosphate/diphosphate, polygalacturonate, salicylate, stearate, succinate, sulfate, tannate, tartrate, teoclate, triethiodide and pamoate. Under certain basic conditions, the compound can form base salts with various pharmacologically acceptable cations. Non-limiting examples of such salts include alkali metal or alkaline earth metal salts and, particularly,

calcium, magnesium, sodium, lithium, zinc, potassium and iron salts. In a specific embodiment, the pharmaceutical acceptable salt of CRF is corticorelin acetate.

[0060] In certain embodiments, CRF conjugates include CRF with an unmodified amino acid sequence, wherein one or more residues are covalently bound to polyethylene glycol. CRF may be modified by covalently binding a polyethylene glycol polymer through one or more of its 41-amino acids including, but not limited to lysine, histidine, arginine, aspartic acid, glutamic acid, serine, as well as the N-terminal  $\alpha$ -amino and C-terminal carboxylate groups of the protein. CRF conjugates also include cysteine added variants of CRF, where one or more cysteine residues have been inserted into one of the CRF amino acid sequences, or substituted for one or more residues of one of the CRF sequences. As used herein, the term "cysteine added variant of CRF" refers to CRF that has been modified by the insertion of one or more cysteine residues into the unmodified CRF sequence, or the substitution of one or more of the amino acid residues in the CRF polypeptide sequence, for cysteine residues. The conjugated cysteine added variants of CRF, include CRF sequences with cysteine residues added at the N-terminus, the C-terminus, or both the N-terminus and C-terminus of one of the amino acid sequences. Polyethylene glycol polymer units can be linear or branched. The CRF-PEG conjugate may be delivered intravenously or subcutaneously via injection.

[0061] There are a number of analogs of CRF known to the art. U.S. Patent No. 4,415,558, issued November 15, 1983, discloses the synthesis of sheep CRF, analogs, and isolation of the oCRF from ovine hypothalamic extracts. The synthetic OCRF was found to lower blood pressure.

[0062] A generally similar peptide, sauvagine, was described in Melchiorri and Negri, "Action of sauvagine on the mesenteric vascular bed of the dog," *Regulatory Peptides* 2:1-13 (1981). Sauvagine is a 40 amino acid peptide and has been reported to have biological activity in lowering blood pressure in mammals and stimulating the secretion of ACTH and  $\beta$ -endorphin.

[0063] U.S. Patent No. 4,528,189, issued July 9, 1985, and U.S. Patent No. 4,533,654, issued August 6, 1985, disclose peptides similar to the rat and sheep CRF and analogs thereof, and found this white sucker and carp urotensin respectively to stimulate ACTH and to lower blood sugar.

[0064] Ling *et al.*, "Isolation and characterization of caprine corticotropin-releasing factor," *Biochem Biophys Res Commun.* 122:1218-1224 (1984), disclose the structure of goat CRF, which is the same as that for sheep CRF. Esch *et al.*, "Isolation and

characterization of the bovine hypothalamic corticotropin-releasing factor," Biochem Biophys Res Commun. 122:899-905 (1984), disclose the structure of bovine CRF which differs from sheep and goat CRF only by one amino acid residue (number 33, which is asparagine, rather than the number 33 serine of goat and sheep CRF). Porcine CRF has been isolated and characterized by Patthy *et al.*, "Isolation and amino acid sequence of corticotrophin-releasing factor from pig hypothalamus," Proc Natl Acad Sci USA 82:8762-8766 (1985). Porcine CRF shares a common amino acid sequence (residues 1-39) with rat/human CRF and differs from these only in position 40 and 41. Residue 40 can be either asparagine or isoleucine and residue 41 is phenylalanine-amide.

[0065] By "CRF" is meant herein mammalian corticotropin-releasing factor, including that isolatable from rat, human, cow, goat, pig, or sheep. Analogs of CRF include sauvagine, carp urotensin, and sucker urotensin (all of which have been isolated from lower vertebrates), and those synthetic peptide structure analogous to CRF and disclosed in U.S. Patent Nos. 4,415,558, 4,489,163, 4,553,654, and 4,528,189, incorporated herein by reference.

## 6.2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

[0066] In one embodiment, the total daily dose of CRF that is administered to a patient to treat or manage cancer or to prevent tumor progression can range from 1 µg to 100 mg; 2 µg to 50 mg; 5 µg to 25 mg; 10 µg to 20 mg; 50 µg to 10 mg; 100 µg to 5 mg; 500 µg to 3 mg; 1 mg to 2 mg. In one embodiment, provided herein is a composition or kit comprising CRF for use in the treatment or management of cancer, or for use in the prevention of tumor progression, prepared to be administered in a dose ranging from 1 µg to 100 mg; 2 µg to 50 mg; 5 µg to 25 mg; 10 µg to 20 mg; 50 µg to 10 mg; 100 µg to 5 mg; 500 µg to 3 mg; 1 mg to 2 mg. In another embodiment, the dose of CRF contained in pharmaceutical formulation can range from 1 µg to 10 mg. In certain embodiments, the dose of CRF can range from 0.1 mg to 5 mg, or 0.3 mg to 2 mg. In certain embodiments, the dose of CRF can be about 0.3 mg, about 0.5 mg, about 1 mg, about 2.5 mg, about 4 mg or about 5 mg. In certain embodiments, the total daily dose of CRF can be 4 mg to 10 mg. For example, the total daily dose of CRF can be about 1 mg, about 2 mg, about 2.5 mg, about 3.0 mg, about 4 mg, about 6 mg, about 8 mg, about 10 mg, about 12 mg, 15 mg, about 17 mg, or about 20 mg. In one embodiment, CRF is administered by subcutaneous injection in an amount of 0.1 µg/kg to 1000 µg/kg, or is prepared to be administered by subcutaneous injection in an amount of 0.1 µg/kg to 1000 µg/kg. CRF can be administered or prepared to be administered subcutaneously, intravenously, topically, intradermally, transdermally, intranasally, or via pulmonary in an

amount of 1  $\mu\text{g/kg}$  to 500  $\mu\text{g/kg}$ , 2  $\mu\text{g/kg}$  to 100  $\mu\text{g/kg}$ , 2  $\mu\text{g/kg}$  to 80  $\mu\text{g/kg}$ , 4  $\mu\text{g/kg}$  to 40  $\mu\text{g/kg}$ , or 5  $\mu\text{g/kg}$  to 20  $\mu\text{g/kg}$ . For example, CRF can be administered or prepared to be administered in 3  $\mu\text{g/kg}$ , 10  $\mu\text{g/kg}$ , 30  $\mu\text{g/kg}$ , 60  $\mu\text{g/kg}$ , 100  $\mu\text{g/kg}$  and 300  $\mu\text{g/kg}$  doses. In another embodiment, CRF is administered or prepared to be administered by intravenous infusion at a rate of 0.1  $\mu\text{g/kg/h}$  to 100  $\mu\text{g/kg/h}$ . For example, CRF can be administered or prepared to be administered intravenously at a rate of 1  $\mu\text{g/kg/h}$  to 100  $\mu\text{g/kg/h}$ , or 2  $\mu\text{g/kg/h}$  to 80  $\mu\text{g/kg/h}$ , or 2  $\mu\text{g/kg/h}$  to 50  $\mu\text{g/kg/h}$ , or 4  $\mu\text{g/kg/h}$  to 40  $\mu\text{g/kg/h}$ , or 5  $\mu\text{g/kg/h}$  to 20  $\mu\text{g/kg/h}$ .

[0067] The administered dose of CRF can be delivered as a single dose (*e.g.* a single bolus injection) or over a 24-hour period (*e.g.*, continuous infusion over time or divided bolus doses over time) and is repeated until the patient experiences stable disease or regression, or until the patient experiences disease progression or unacceptable toxicity. For example, stable disease for solid tumors generally means that the perpendicular diameter of measurable lesions has not increased by 25% or more from the last measurement. *See e.g.*, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Guidelines, *Journal of the National Cancer Institute* 92(3): 205-216 (2000). Stable disease or lack thereof is determined by methods known in the art such as evaluation of patient symptoms, physical examination, visualization of the tumor that has been imaged using X-ray, CAT, PET, or MRI scan and other commonly accepted evaluation modalities.

[0068] In other embodiments, CRF is administered or prepared to be administered in combination with another drug ("second active agent") or another therapy for treating or managing cancer. Second active agents include small molecules and large molecules (*e.g.*, proteins and antibodies), examples of which are provided herein, as well as stem cells or cord blood. Methods, or therapies, that can be used in combination with the administration of CRF include, but are not limited to, surgery, immunotherapy, biological therapy, radiation therapy and other non-drug based therapies presently used to treat or manage cancer. Various dosing regimens for administration of CRF alone and/or in combination therapy are discussed herein.

[0069] The terms "co-administration" and "in combination with" include the administration of two therapeutic agents (for example, CRF and another anti-cancer agent or second agent) either simultaneously, concurrently or sequentially with no specific time limits. In one embodiment, both agents are present in the cell or in the patient's body at the same time or exert their biological or therapeutic effect at the same time. In one embodiment, the

two therapeutic agents are in the same composition or unit dosage form. In another embodiment, the two therapeutic agents are in separate compositions or unit dosage forms.

[0070] Also provided are pharmaceutical compositions (*e.g.*, single unit dosage forms) that can be used in methods, compositions, and kits disclosed herein. Particular pharmaceutical compositions comprise CRF and a second active agent.

[0071] In one embodiment, CRF conjugates can be used to treat cancer by administering or preparing to be administered to a patient in need thereof a therapeutically acceptable amount of a CRF conjugate.

[0072] In another embodiment, a method of treating cancer comprises administering to a patient in need thereof a pharmaceutical composition comprising CRF chemically modified with polyethylene glycol and a pharmaceutically acceptable diluent, adjuvant or carrier. In another embodiment, provided is a composition or kit comprising CRF chemically modified with polyethylene glycol and a pharmaceutically acceptable diluent, adjuvant or carrier for use in treating cancer.

[0073] As used herein, the term "pharmaceutically acceptable" when used in reference to the formulations of the present disclosure denotes that a formulation does not result in an unacceptable level of irritation in the subject to whom the formulation is administered by any known administration regimen. What constitutes an unacceptable level of irritation will be readily determinable by those of ordinary skill in the art and will take into account erythema and eschar formation as well as the degree of edema associated with administration of the formulation.

### 6.3 DOSING REGIMENS

[0074] In any of the above described methods, compositions, and kits, CRF can be administered or prepared to be administered once a day or multiple times a day. For example, the dosages of CRF can be administered or prepared to be administered every hour, every two hours, every three hours, every four hours, every six hours, every eight hours, every 12 hours or every 24 hours. Alternatively, CRF can be administered or prepared to be administered once every two, three, four, five or six days. In certain embodiments CRF can be administered or prepared to be administered once a week, once every two, three or four weeks or once a month.

[0075] Additionally, CRF has been shown to be well tolerated when administered over long periods of time. Therefore, a patient who is administered CRF can be placed on a dosing regimen wherein the patient receives, *e.g.*, corticorelin acetate over an extended period

of time. In certain embodiments, the patient can receive administrations of CRF over a period of 3 days, 4, days, 5 days, 1 week, 2 weeks, 3 weeks, or 4 weeks or more, or the CRF can be prepared to be administered over a period of 3 days, 4, days, 5 days, 1 week, 2 weeks, 3 weeks, or 4 weeks or more. In still other embodiments a patient can receive CRF over a period of 1 month, 2 months, 3 months, 4 months, 5 months, 6 months or more. In certain embodiments, the patient can receive administrations of CRF over a period of 1 month, 2 months, 3 months, 4 months, 5 months, 6 months or more. In some instances the patient can receive CRF over a period of 1 year or longer. In certain embodiments, the patient can receive administrations of CRF over a period of 1 year or longer.

[0076] In one embodiment, for any of the methods, compositions, and kits described above, the total daily dose of CRF can range from about 0.01 mg to about 100 mg. In another embodiment, the total daily dose of CRF contained in pharmaceutical formulation can range from 1 µg to 10 mg. In certain embodiments, the dose of CRF can range from 0.1 mg to 5 mg, or 0.3 mg to 2 mg. In certain embodiments, the dose of the CRF can be about 0.3 mg, about 0.5 mg, about 1 mg, about 2 mg, about 4 mg or about 5 mg. In certain embodiments, the total daily dose of CRF can be 4 mg to 10 mg. For example, the total daily dose of CRF can be about 1 mg, about 2 mg, about 2.5, about 3 mg, about 4 mg, about 6 mg, about 8 mg, about 10 mg, about 12 mg, 15 mg, about 17 mg, or about 20 mg. CRF can be administered or prepared to be administered once a day or multiple times a day until the desired daily dose of CRF is reached. For example, 0.5 mg or 1.0 mg of CRF can be administered or prepared to be administered 2 times a day to achieve a total daily dose of 1 mg or 2 mg of CRF. Alternatively, 0.5 mg or 1.0 mg of CRF can be administered or prepared to be administered 4 times a day to achieve a total daily dose of 2 mg or 4 mg of CRF.

[0077] In certain embodiments, CRF is administered or prepared to be administered twice a day. In certain embodiments, CRF is administered or prepared to be administered twice a day in a total daily dose of 1 mg.

[0078] CRF can also be administered or prepared to be administered in conjunction with an additional anti-cancer therapy. Anti-cancer treatments include radiotherapy, chemotherapy, photodynamic therapy, surgery or other immunotherapy. Chemotherapy can include the administration of anti-neoplastic, anti-proliferative, anti-miotic agents such as those discussed in Section 6.2.

[0079] In another preferred embodiment, CRF is administered or prepared to be administered to a patient receiving radiation therapy for treatment of cancer. For radiation treatment, the radiation can be gamma rays or X-rays. The methods encompass

administering CRF to a patient receiving radiation therapy, such as external-beam radiation therapy, interstitial implantation of radioisotopes (I-125, palladium, or iridium), radioisotopes such as strontium-89, thoracic radiation therapy, intraperitoneal P-32 radiation therapy, and/or total abdominal and pelvic radiation therapy. For a general overview of radiation therapy, see Hellman, Chapter 16: Principles of Cancer Management: Radiation Therapy, 6th edition, 2001, DeVita et al., eds., J.B. Lippencott Company, Philadelphia.

[0080] When CRF is administered or prepared to be administered with anti-cancer agents, the CRF and the anti-cancer agent can be administered or prepared to be administered sequentially or simultaneously. If administered or prepared to be administered sequentially, the order of administration is flexible.

[0081] In certain embodiments, CRF described herein is administered or prepared to be administered by subcutaneous injection in an amount of 0.1  $\mu\text{g/kg}$  to 1000  $\mu\text{g/kg}$ . CRF can be administered or prepared to be administered subcutaneously in an amount of 1  $\mu\text{g/kg}$  to 500  $\mu\text{g/kg}$ , 2  $\mu\text{g/kg}$  to 100  $\mu\text{g/kg}$ , 2  $\mu\text{g/kg}$  to 80  $\mu\text{g/kg}$ , 4  $\mu\text{g/kg}$  to 40  $\mu\text{g/kg}$ , or 5  $\mu\text{g/kg}$  to 20  $\mu\text{g/kg}$ . For example, CRF can be administered or prepared to be administered in 10  $\mu\text{g/kg}$ , 30  $\mu\text{g/kg}$ , 60  $\mu\text{g/kg}$ , 100  $\mu\text{g/kg}$  and 300  $\mu\text{g/kg}$  doses.

[0082] In other embodiments, CRF described herein can be administered or prepared to be administered by subcutaneous injection in an amount of 1  $\mu\text{g}$  to 100 mg. CRF can be administered or prepared to be administered subcutaneously in an amount of 1  $\mu\text{g}$  to 80 mg, 10  $\mu\text{g}$  to 50 mg, 100  $\mu\text{g}$  to 40 mg, 300  $\mu\text{g}$  to 10 mg, 600  $\mu\text{g}$  to 1 mg, and 800  $\mu\text{g}$  to 1 mg. For example, CRF can be administered or prepared to be administered subcutaneously in 100  $\mu\text{g}$ , 300  $\mu\text{g}$ , 600  $\mu\text{g}$ , 1 mg, 2 mg, 2.5 mg, 3 mg, 4 mg and 5 mg doses.

[0083] CRF administered subcutaneously can be administered or prepared to be administered once a day or multiple times a day. For example, the dosages of CRF administered subcutaneously can be administered or prepared to be administered every hour, every two hours, every three hours, every four hours, every six hours, every eight hours or every 12 hours. Alternatively, CRF can be administered or prepared to be administered once every two, three, four, five or six days. In certain embodiments CRF can be administered or prepared to be administered once a week, once every two, three or four weeks or once a month. Dosages of CRF that are administered or prepared to be administered once a week or longer can be administered in the form of a depot. For example, the present disclosure includes methods of managing or treating tumors comprising administering to a patient, preferably a human, in need thereof a therapeutically effective amount of, e.g., corticorelin acetate by subcutaneous injection. The present disclosure also includes the use of CRF for

the management or treatment of tumors in a patient prepared to be administered subcutaneously.

[0084] As used herein, and unless otherwise specified, the terms “therapeutically effective amount” and “effective amount” of a compound refer to an amount sufficient to provide a therapeutic benefit in the treatment, prevention and/or management of a disease, to delay or minimize one or more symptoms associated with the disease or disorder to be treated. The terms “therapeutically effective amount” and “effective amount” can encompass an amount that improves overall therapy, reduces or avoids symptoms or causes of disease or disorder or enhances the therapeutic efficacy of another therapeutic agent.

[0085] Corticorelin can also be administered or prepared to be administered by other parenteral routes of administration such as, but not limited to, intradermal and intramuscular injections, and intravenous or intraosseous infusions. For example, CRF can be administered or prepared to be administered by intravenous infusion at a rate of 0.1  $\mu\text{g/kg/h}$  to 100  $\mu\text{g/kg/h}$ . For example, CRF can be administered or prepared to be administered intravenously at a rate of 1  $\mu\text{g/kg/h}$  to 100  $\mu\text{g/kg/h}$ , or 2  $\mu\text{g/kg/h}$  to 80  $\mu\text{g/kg/h}$ , or 2  $\mu\text{g/kg/h}$  to 50  $\mu\text{g/kg/h}$ , or 4  $\mu\text{g/kg/h}$  to 40  $\mu\text{g/kg/h}$ , or 5  $\mu\text{g/kg/h}$  to 20  $\mu\text{g/kg/h}$ .

[0086] In other embodiments CRF can be administered or prepared to be administered intravenously in an amount of 1  $\mu\text{g/kg}$  to 1000  $\mu\text{g/kg}$ . For example CRF can be administered or prepared to be administered intravenously in an amount of 1  $\mu\text{g/kg}$  to 100  $\mu\text{g/kg}$ , or 2  $\mu\text{g/kg}$  to 80  $\mu\text{g/kg}$ , or 2  $\mu\text{g/kg}$  to 50  $\mu\text{g/kg}$ , or 4  $\mu\text{g/kg}$  to 40  $\mu\text{g/kg}$ , or 5  $\mu\text{g/kg}$  to 20  $\mu\text{g/kg}$ . For example, CRF can be administered or prepared to be administered in 0.5  $\mu\text{g/kg}$  to 1  $\mu\text{g/kg}$ , or 2  $\mu\text{g/kg}$  to 8  $\mu\text{g/kg}$ , or 4  $\mu\text{g/kg}$  to 8  $\mu\text{g/kg}$ , or 5  $\mu\text{g/kg}$  doses.

[0087] CRF can be administered or prepared to be administered intravenously over a period of an hour or less than an hour. In certain embodiments CRF can be administered or prepared to be administered intravenously over a period of one hour or more. For example, the dosages of CRF administered intravenously, discussed above can be administered or prepared to be administered over a period of 10 min., 30 min., 45 min., one hour, two hours, four hours, eight hours, 12 hours, 24 hours, 48 hours or 72 hours.

[0088] In certain embodiment the dosing regimens comprises administering CRF with a steroid. The CRF and the steroid can be administered sequentially or simultaneously. If administered sequentially, the order of administration is flexible. In a specific embodiment, CRF is administered subcutaneously. In another specific embodiment, the steroid, such as dexamethasone is administered orally.

#### 6.4 SECOND ACTIVE AGENTS

[0089] In the methods and compositions and uses provided herein, CRF can be used with or combined with other pharmacologically active compounds ("second active agents"). It is believed that certain combinations work synergistically in the treatment of particular types of cancers. CRF can also work to alleviate adverse effects associated with certain second active agents, and some second active agents can be used to alleviate adverse effects associated with CRF.

[0090] One or more second active ingredients or agents can be used in the methods and compositions and uses provided herein together with CRF. Second active agents can be large molecules (*e.g.*, proteins) or small molecules (*e.g.*, synthetic inorganic, organometallic or organic molecules).

[0091] Examples of large molecule active agents include, but are not limited to, hematopoietic growth factors, cytokines, and monoclonal and polyclonal antibodies, particularly therapeutic antibodies to cancer antigens. Typical large molecule active agents are biological molecules, such as naturally occurring or artificially made proteins. Proteins that are particularly useful in the methods and compositions provided herein include proteins that stimulate the survival and/or proliferation of hematopoietic precursor cells and immunologically active poietic cells *in vitro* or *in vivo*. Others stimulate the division and differentiation of committed erythroid progenitors in cells *in vitro* or *in vivo*. Particular proteins include, but are not limited to: interleukins, such as IL-2 (including recombinant IL-2 ("rIL2") and canarypox IL-2), IL-10, IL-12, and IL-18; interferons, such as interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, interferon alfa-n1, interferon alfa-n3, interferon beta-1a, and interferon gamma-1b; GM-CSF and GM-CSF; and EPO.

[0092] Particular proteins that can be used in the methods and compositions and uses include, but are not limited to: filgrastim, which is sold in the United States under the trade name NEUPOGEN® (Amgen, Thousand Oaks, CA); sargramostim, which is sold in the United States under the trade name LEUKINE® (Immunex, Seattle, WA); and recombinant EPO, which is sold in the United States under the trade name EPOGEN® (Amgen, Thousand Oaks, CA).

[0093] Recombinant and mutated forms of GM-CSF can be prepared as described in U.S. patent nos. 5,391,485; 5,393,870; and 5,229,496; all of which are incorporated herein by reference. Recombinant and mutated forms of G-CSF can be prepared as described in U.S. patent nos. 4,810,643; 4,999,291; 5,528,823; and 5,580,755; all of which are incorporated herein by reference.

[0094] Also provided for use in combination with CRF are native, naturally occurring, and recombinant proteins. Further encompassed are mutants and derivatives (e.g., modified forms) of naturally occurring proteins that exhibit, *in vivo*, at least some of the pharmacological activity of the proteins upon which they are based. Examples of mutants include, but are not limited to, proteins that have one or more amino acid residues that differ from the corresponding residues in the naturally occurring forms of the proteins. Also encompassed by the term "mutants" are proteins that lack carbohydrate moieties normally present in their naturally occurring forms (e.g., nonglycosylated forms). Examples of derivatives include, but are not limited to, pegylated derivatives and fusion proteins, such as proteins formed by fusing IgG1 or IgG3 to the protein or active portion of the protein of interest. See, e.g., Penichet, M.L. and Morrison, S.L., *J. Immunol. Methods* 248:91-101 (2001).

[0095] Antibodies that can be used in combination with CRF include monoclonal and polyclonal antibodies. Examples of antibodies include, but are not limited to, trastuzumab (HERCEPTIN®), rituximab (RITUXAN®), bevacizumab (AVASTIN™), pertuzumab (OMNITARG™), tositumomab (BEXXAR®), edrecolomab (PANOREX®), and G250. CRF can also be combined with or used in combination with, anti-TNF- $\alpha$  antibodies.

[0096] Large molecule active agents may be administered in the form of anti-cancer vaccines. For example, vaccines that secrete or cause the secretion of, cytokines such as IL-2, G-CSF, and GM-CSF can be used in the methods and pharmaceutical compositions provided. See, e.g., Emens, L.A., *et al.*, *Curr. Opinion Mol. Ther.* 3(1):77-84 (2001).

[0097] Second active agents that are small molecules can also be used to alleviate adverse effects associated with the administration of CRF. However, like some large molecules, many are believed to be capable of providing a synergistic effect when administered with (e.g., before, after or simultaneously) CRF. Examples of small molecule second active agents include, but are not limited to, anti-cancer agents, antibiotics, immunosuppressive agents, and steroids.

[0098] Examples of anti-cancer agents include, but are not limited to: acivicin; aclarubicin; acodazole hydrochloride; acronine; adozelesin; aldesleukin; altretamine; ambomycin; ametantrone acetate; amsacrine; anastrozole; anthramycin; asparaginase; asperlin; azacitidine; azetepa; azotomycin; batimastat; benzodepa; bicalutamide; bisantrene hydrochloride; bisnafide dimesylate; bizelesin; bleomycin sulfate; brequinar sodium; broprimine; busulfan; cactinomycin; calusterone; caracemide; carbetimer; carboplatin; carmustine; carubicin hydrochloride; carzelesin; cedefingol; celecoxib (COX-2 inhibitor);

chlorambucil; cirolemycin; cisplatin; cladribine; crisnatol mesylate; cyclophosphamide; cytarabine; dacarbazine; dactinomycin; daunorubicin hydrochloride; decitabine; dexormaplatin; dezaguanine; dezaguanine mesylate; diaziquone; docetaxel; doxorubicin; doxorubicin hydrochloride; droloxifene; droloxifene citrate; dromostanolone propionate; duazomycin; edatrexate; eflornithine hydrochloride; elsamitrucin; enloplatin; enpromate; epipropidine; epirubicin hydrochloride; erbulozole; esorubicin hydrochloride; estramustine; estramustine phosphate sodium; etanidazole; etoposide; etoposide phosphate; etoprine; fadrozole hydrochloride; fazarabine; fenretinide; floxuridine; fludarabine phosphate; fluorouracil; flurocitabine; fosquidone; fostriecin sodium; gemcitabine; gemcitabine hydrochloride; hydroxyurea; idarubicin hydrochloride; ifosfamide; ilmoforesine; iproplatin; irinotecan; irinotecan hydrochloride; lanreotide acetate; letrozole; leuprolide acetate; liarozole hydrochloride; lometrexol sodium; lomustine; losoxantrone hydrochloride; masoprocol; maytansine; mechlorethamine hydrochloride; megestrol acetate; melengestrol acetate; melphalan; menogaril; mercaptopurine; methotrexate; methotrexate sodium; metoprine; meturedopa; mitindomide; mitocarcin; mitocromin; mitogillin; mitomalcin; mitomycin; mitosper; mitotane; mitoxantrone hydrochloride; mycophenolic acid; nocodazole; nogalamycin; ormaplatin; oxisuran; paclitaxel; pegaspargase; peliomycin; pentamustine; peplomycin sulfate; perfosfamide; pipobroman; piposulfan; piroxantrone hydrochloride; plicamycin; plomestane; porfimer sodium; porfiromycin; prednimustine; procarbazine hydrochloride; puromycin; puromycin hydrochloride; pyrazofurin; riboprine; safingol; safingol hydrochloride; semustine; simtrazene; sparfosate sodium; sparsomycin; spirogermanium hydrochloride; spiromustine; spiroplatin; streptonigrin; streptozocin; sulofenur; talisomycin; tecogalan sodium; taxotere; tegafur; teloxantrone hydrochloride; temoporfin; teniposide; teroxirone; testolactone; thiamiprine; thioguanine; thiotepa; tiazofurin; tirapazamine; toremifene citrate; trestolone acetate; tricitabine phosphate; trimetrexate; trimetrexate glucuronate; triptorelin; tubulozole hydrochloride; uracil mustard; uredepa; vapreotide; verteporfin (VISUDYN<sup>TM</sup>); verteporfin photodynamic therapy; vinblastine sulfate; vincristine sulfate; vindesine; vindesine sulfate; vinepidine sulfate; vinylicinate sulfate; vinleurosine sulfate; vinorelbine tartrate; vinrosidine sulfate; vinzolidine sulfate; vorozole; zeniplatin; zinostatin; and zorubicin hydrochloride.

[0099] Other anti-cancer drugs include, but are not limited to: 20-epi-1,25 dihydroxyvitamin D3; 5-ethynyluracil; abiraterone; aclarubicin; acylfulvene; adccypenol; adozelesin; aldesleukin; ALL-TK antagonists; altretamine; ambamustine; amidox; amifostine; aminolevulinic acid; amrubicin; amsacrine; anagrelide; anastrozole;

andrographolide; angiogenesis inhibitors; antagonist D; antagonist G; antarelix; anti-dorsalizing morphogenetic protein-1; antiandrogen, prostatic carcinoma; antiestrogen; antineoplaston; antisense oligonucleotides; aphidicolin glycinate; apoptosis gene modulators; apoptosis regulators; apurinic acid; ara-CDP-DL-PTBA; arginine deaminase; asulacrine; atamestane; atrimustine; axinastatin 1; axinastatin 2; axinastatin 3; azasetron; azatoxin; azatyrosine; baccatin III derivatives; balanol; batimastat; BCR/ABL antagonists; benzochlorins; benzoylstauroporine; beta lactam derivatives; beta-alethine; betaclamycin B; betulinic acid; bFGF inhibitor; bicalutamide; bisantrene; bisaziridinylspermine; bisnafide; bistratene A; bizelesin; breflate; bropirimine; budotitane; buthionine sulfoximine; calcipotriol; calphostin C; camptothecin derivatives; capecitabine; carboxamide-amino-triazole; carboxyamidotriazole; CaRest M3; CARN 700; cartilage derived inhibitor; carzelesin; casein kinase inhibitors (ICOS); castanospermine; cecropin B; cetorelix; chlorins; chloroquinoxaline sulfonamide; cicaprost; cis-porphyrin; cladribine; clomifene analogues; clotrimazole; collismycin A; collismycin B; combretastatin A4; combretastatin analogue; conagenin; crambescidin 816; crisnatol; cryptophycin 8; cryptophycin A derivatives; curacin A; cyclopentantraquinones; cycloplatam; cypemycin; cytarabine ocfosfate; cytolytic factor; cytostatin; dacliximab; decitabine; dehydrodidemnin B; deslorelin; dexamethasone; dexifosfamide; dexrazoxane; dexverapamil; diaziqune; didemnin B; didox; diethylnorspermine; dihydro-5-azacytidine; dihydrotaxol, 9-; dioxamycin; diphenyl spiromustine; docetaxel; docosanol; dolasetron; doxifluridine; doxorubicin; droloxifene; dronabinol; duocarmycin SA; ebselen; ecomustine; edelfosine; edrecolomab; eflornithine; elemene; emitefur; epirubicin; epristeride; estramustine analogue; estrogen agonists; estrogen antagonists; etanidazole; etoposide phosphate; exemestane; fadrozole; fazarabine; fenretinide; filgrastim; finasteride; flavopiridol; flezelastine; fluasterone; fludarabine; fluorodaunorubicin hydrochloride; forfenimex; formestane; fostriecin; fotemustine; gadolinium texaphyrin; gallium nitrate; galocitabine; ganirelix; gelatinase inhibitors; gemcitabine; glutathione inhibitors; hepsulfam; heregulin; hexamethylene bisacetamide; hypericin; ibandronic acid; idarubicin; idoxifene; idramantone; ilmofofosine; ilomastat; imatinib (e.g., GLEEVEC®); imiquimod; immunostimulant peptides; insulin-like growth factor-1 receptor inhibitor; interferon agonists; interferons; interleukins; iobenguane; iododoxorubicin; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladine; isobengazole; isohomohalicondrin B; itasetron; jasplakinolide; kahalalide F; lamellarin-N triacetate; lanreotide; leinamycin; lenograstim; lentinan sulfate; leptolstatin; letrozole; leukemia inhibiting factor; leukocyte alpha interferon; leuprolide+estrogen+progesterone; leuprorelin; levamisole; liarozole; linear polyamine

analogue; lipophilic disaccharide peptide; lipophilic platinum compounds; lissoclinamide 7; lobaplatin; lombricine; lometrexol; lonidamine; losoxantrone; loxoribine; lurtotecan; lutetium texaphyrin; lysofylline; lytic peptides; maitansine; mannostatin A; marimastat; masoprocol; maspin; matrilysin inhibitors; matrix metalloproteinase inhibitors; menogaril; merbarone; meterclin; methioninase; metoclopramide; MIF inhibitor; mifepristone; miltefosine; mirimostim; mitoguazone; mitolactol; mitomycin analogues; mitonafide; mitotoxin fibroblast growth factor-saporin; mitoxantrone; mofarotene; molgramostim; Erbitux, human chorionic gonadotrophin; monophosphoryl lipid A+myobacterium cell wall sk; mopidamol; mustard anticancer agent; mycaperoxide B; mycobacterial cell wall extract; myriaporone; N-acetyldinaline; N-substituted benzamides; nafarelin; nagrestip; naloxone+pentazocine; napavin; naphterpin; nartograstim; nedaplatin; nemorubicin; neridronic acid; nilutamide; nisamycin; nitric oxide modulators; nitroxide antioxidant; nitrullyn; oblimersen (GENASENSE<sup>®</sup>); O<sup>6</sup>-benzylguanine; octreotide; okicenone; oligonucleotides; onapristone; ondansetron; ondansetron; oracin; oral cytokine inducer; ormaplatin; osaterone; oxaliplatin (ELOXATN<sup>TM</sup>); oxaunomycin; paclitaxel; paclitaxel analogues; paclitaxel derivatives; palauamine; palmitoylrhizoxin; pamidronic acid; panaxytriol; panomifene; parabactin; pazelliptine; pegaspargase; peldesine; pentosan polysulfate sodium; pentostatin; pentozole; perflubron; perfosfamide; perillyl alcohol; phenazinomycin; phenylacetate; phosphatase inhibitors; picibanil; pilocarpine hydrochloride; pirarubicin; piritrexim; placetin A; placetin B; plasminogen activator inhibitor; platinum complex; platinum compounds; platinum-triamine complex; porfimer sodium; porfiromycin; prednisone; propyl bis-acridone; prostaglandin J2; proteasome inhibitors; protein A-based immune modulator; protein kinase C inhibitor; protein kinase C inhibitors, microalgal; protein tyrosine phosphatase inhibitors; purine nucleoside phosphorylase inhibitors; purpurins; pyrazoloacridine; pyridoxylated hemoglobin polyoxyethylene conjugate; raf antagonists; raltitrexed; ramosetron; ras farnesyl protein transferase inhibitors; ras inhibitors; ras-GAP inhibitor; retelliptine demethylated; rhenium Re 186 etidronate; rhizoxin; ribozymes; RII retinamide; rohitukine; romurtide; roquinimex; rubiginone B1; ruboxyl; safingol; saintopin; SarCNU; sarcophytol A; sargramostim; Sdi 1 mimetics; semustine; senescence derived inhibitor 1; sense oligonucleotides; signal transduction inhibitors; sizofiran; sobuzoxane; sodium borocaptate; sodium phenylacetate; solverol; somatomedin binding protein; sonermin; sparfosic acid; spicamycin D; spiromustine; splenopentin; spongistatin 1; squalamine; stipiamide; stromelysin inhibitors; sulfinosine; superactive vasoactive intestinal peptide antagonist; suradista; suramin; swainsonine; tallimustine; tamoxifen methiodide; tauromustine;

tazarotene; tecogalan sodium; tegafur; tellurapyrylium; telomerase inhibitors; temoporfin; teniposide; tetrachlorodecaoxide; tetrazomine; thaliblastine; thiocoraline; thrombopoietin; thrombopoietin mimetic; thymalfasin; thymopoietin receptor agonist; thymotrinan; thyroid stimulating hormone; tin ethyl etiopurpurin; tirapazamine; titanocene bichloride; topsentin; toremifene; translation inhibitors; tretinoin; triacetyluridine; tricinibine; trimetrexate; triptorelin; tropisetron; turosteride; tyrosine kinase inhibitors; tyrphostins; UBC inhibitors; ubenimex; urogenital sinus-derived growth inhibitory factor; urokinase receptor antagonists; vapreotide; variolin B; velaresol; veramine; verdins; verteporfin; vinorelbine; vinxaltine; vitaxin; vorozole; zanoterone; zeniplatin; zilascorb; and zinostatin stimalamer.

[0100] Specific second active agents include, but are not limited to, rituximab, oblimersen (GENASENSE<sup>®</sup>), remicade, docetaxel (TAXOTERE<sup>®</sup>), celecoxib, melphalan, dexamethasone (DECADRON<sup>®</sup>), steroids, gemcitabine, cisplatin, temozolomide, etoposide, cyclophosphamide, temozolomide (TEMODAR<sup>®</sup>), carboplatin, procarbazine, gliadel, tamoxifen, topotecan, methotrexate, ARISA<sup>®</sup>, taxol, taxotere, fluorouracil, 5-fluorouracil, leucovorin, irinotecan, xeloda, CPT-11, interferon alpha, pegylated interferon alpha (e.g., PEG INTRON-A), capecitabine, cisplatin, thiotepa, fludarabine, carboplatin (PARAPLATIN<sup>®</sup>), liposomal daunorubicin, cytarabine, doxetaxol, paclitaxel, vinblastine, IL-2, GM-CSF, dacarbazine, vinorelbine, zoledronic acid, palmitronate, biaxin, busulphan, prednisone, bisphosphonate, arsenic trioxide, vincristine, doxorubicin (DOXIL<sup>®</sup>), paclitaxel (TAXOL<sup>®</sup>), ganciclovir, adriamycin, estramustine sodium phosphate (EMCYT<sup>®</sup>), sulindac, and etoposide.

[0101] In certain embodiments, the second active agent is etoposide, daunomycin, actinomycin D, mitomycin C, cisplatin, carboplatin, premetrexed, methotrexate, Ara-C, 5-Fu, wortmannin, gemcitabin, geldanamycin or a combination thereof.

## 6.5 COMBINATION THERAPY WITH A SECOND ACTIVE AGENT

[0102] In certain embodiments, the methods provided herein comprise administering CRF in combination with one or more second active agents, and optionally in combination with radiation therapy or surgery. In certain embodiments, provided herein is a composition or kit comprising CRF one or more second active agents for the uses described herein, prepared to be administered optionally in combination with radiation therapy or surgery. The administration of CRF and the second active agents to a patient can occur simultaneously or sequentially by the same or different routes of administration. The suitability of a particular route of administration employed for a particular active agent will depend on the active agent

ca

itself (e.g., whether it can be administered orally without decomposing prior to entering the blood stream) and the disease being treated. Recommended routes of administration for the second active agents are known to those of ordinary skill in the art. See, e.g., *Physicians' Desk Reference*, 1755-1760 (56<sup>th</sup> ed., 2002).

[0103] In one embodiment, the second active agent is administered or prepared to be administered intravenously or subcutaneously and once or twice daily in an amount of from about 1 to about 1,000 mg, from about 5 to about 500 mg, from about 10 to about 375 mg, or from about 50 to about 200 mg. In certain embodiments, the second active agent is rituximab, oblimersen (GENASENSE<sup>®</sup>), GM-CSF, G-CSF, EPO, taxotere, irinotecan, dacarbazine, transretinoic acid, topotecan, pentoxifylline, ciprofloxacin, dexamethasone, vincristine, doxorubicin, COX-2 inhibitor, IL2, IL8, IL18, IFN, Ara-C, vinorelbine, or a combination thereof. In certain embodiments, the second active agent is etoposide, daunomycin, actinomycin D, mitomycin C, cisplatin, carboplatin, premetrexed, methotrexate, Ara-C, 5-Fu, wortmannin, geldanamycin, gemcitabine, or a combination thereof.

[0104] In another embodiment, provided herein are methods of treating or managing hematologic malignancies, which comprise administering CRF in conjunction with (e.g., before, during or after) conventional therapy including, but not limited to, surgery, immunotherapy, biological therapy, radiation therapy, or other non-drug based therapy presently used to treat or manage cancer. In another embodiment, provided herein is CRF for use in the treatment or management of hematologic malignancies, wherein the CRF is prepared to be administered in conjunction with (e.g., before, during or after) conventional therapy including, but not limited to, surgery, immunotherapy, biological therapy, radiation therapy, or other non-drug based therapy presently used to treat or manage cancer. Without being limited by theory, it is believed that CRF may provide additive or synergistic effects when given concurrently with conventional therapy.

[0105] In certain embodiments, the second active agent is co-administered or prepared to be co-administered with CRF, or is administered or prepared to be administered with 1-50 hours delay. In certain embodiments, CRF is administered first followed by administration with the second active agent with 1-50 hours delay. In certain embodiments, the second active agent is administered first followed by administration of CRF with 1-50 hours delay. In certain embodiments, the delay is 24 hours. In certain embodiments, the CRF is pegylated CRF.

[0106] In one embodiment, CRF is administered or prepared to be administered in an amount from 1 µg/kg to 1,000 µg/kg, from 1 µg/kg to 100 µg/kg, from 2 µg/kg to 80 µg/kg,

from 2  $\mu\text{g/kg}$  to 50  $\mu\text{g/kg}$ , from 4  $\mu\text{g/kg}$  to 40  $\mu\text{g/kg}$ , or from 5  $\mu\text{g/kg}$  to 20  $\mu\text{g/kg}$  alone or in combination with a second active agent disclosed herein, prior to, during, or after the use of conventional therapy.

[0107] In certain embodiments, the second active agent is temozolomide. In certain embodiments, the CRF is pegylated CRF and the second active agent is temozolomide.

[0108] In certain embodiments, the daily dose of temozolomide is from about 1 to about 5,000 mg, from about 1 to about 1,000 mg, or from about 10 to 500 mg per day. In certain embodiments, the daily dose of temozolomide is about 10 mg, about 25 mg, about 50 mg, about 75 mg, about 83 mg, about 90 mg, about 98 mg, about 105 mg, about 112 mg, about 120 mg, about 128 mg, about 135 mg, about 143 mg, about 150 mg, about 158 mg, about 165 mg, about 173 mg, about 180 mg, about 188 mg, about 195 mg, about 200 mg, about 210 mg, about 220 mg, about 225 mg, about 240 mg, about 255 mg, about 260 mg, about 270 mg, about 280 mg, about 285 mg, about 300 mg, about 315 mg, about 320 mg, about 330 mg, about 340 mg, about 345 mg, about 360 mg, about 375 mg, about 380 mg, about 400 mg, about 420 mg, about 440 mg, about 460 mg, about 480 mg, or about 500 mg.

[0109] In certain embodiments, temozolomide is administered or prepared to be administered in an amount ranging from about 10 to about 500  $\text{mg/m}^2/\text{day}$ , from about 50 to about 250  $\text{mg/m}^2/\text{day}$ , or about 75 to about 200  $\text{mg/m}^2/\text{day}$ . In certain embodiments, temozolomide is administered or prepared to be administered in an amount of about 10  $\text{mg/m}^2/\text{day}$ , about 20  $\text{mg/m}^2/\text{day}$ , about 30  $\text{mg/m}^2/\text{day}$ , about 40  $\text{mg/m}^2/\text{day}$ , about 50  $\text{mg/m}^2/\text{day}$ , about 75  $\text{mg/m}^2/\text{day}$ , about 100  $\text{mg/m}^2/\text{day}$ , about 125  $\text{mg/m}^2/\text{day}$ , about 150  $\text{mg/m}^2/\text{day}$ , about 175  $\text{mg/m}^2/\text{day}$ , or 200 about  $\text{mg/m}^2/\text{day}$ .

[0110] The administered dose can also be expressed in units other than as  $\text{mg/m}^2/\text{day}$ . For example, doses for parenteral administration can be expressed as  $\text{mg/kg/day}$ . One of ordinary skill in the art would readily know how to convert doses from  $\text{mg/m}^2/\text{day}$  to  $\text{mg/kg/day}$  given either the height or weight of a subject or both (*see*, [www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm](http://www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm)).

[0111] In certain embodiments, temozolomide is administered or prepared to be administered cyclically. In certain embodiments, temozolomide is administered or prepared to be administered daily in a single or divided doses for five days, one week, two weeks, three weeks, four weeks, five weeks, six weeks, eight weeks, ten weeks, fifteen weeks, or twenty weeks, followed by a rest period of about 1 day to about ten weeks. In certain embodiments, temozolomide is administered or prepared to be administered daily in a single or divided doses for five days, one week, two weeks, three weeks, four weeks, five weeks, six

20

weeks, or eight weeks with a rest period of 1, 3, 5, 7, 9, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 29 or 30 days. In certain embodiments, the rest period is 7 days. In certain embodiments, the rest period is 14 days. In certain embodiments, the rest period is 23 days. In certain embodiments, the rest period is a period that is sufficient for bone marrow recovery. In certain embodiments, the rest period is a period that is sufficient for neutrophil recovery. In certain embodiments, the rest period is a period that is sufficient for platelet recovery. The frequency, number, and length of dosing cycles can be increased or decreased.

[0112] In certain embodiments, temozolomide is administered or prepared to be administered daily for four weeks, followed by six cycles of maintenance treatment. In certain embodiments, temozolomide is administered or prepared to be administered in cycle 1 once daily for five days, followed by a rest period of twenty-three (23) days. In certain embodiments, temozolomide is administered or prepared to be administered in each of cycles 2 to 6 once daily for five days, followed by a rest period that is sufficient for neutrophil and platelet recovery. In certain embodiments, each of cycles 2 to 6 starts when absolute neutrophil count (ANC) exceeds  $1.5 \times 10^9/\text{L}$  and the platelet count exceeds  $100 \times 10^9/\text{L}$ . In certain embodiments, the administration of temozolomide during cycles 1 to 6 may be discontinued if ANC is below  $1 \times 10^9/\text{L}$  or platelet count is below  $50 \times 10^9/\text{L}$ . The dosage in each cycle can be increased or decreased.

[0113] In certain embodiments, temozolomide is administered or prepared to be administered orally at  $75 \text{ mg}/\text{m}^2$  daily for 42 days concomitant with 400 focal radiotherapy (60Gy administered in 30 fractions) followed by maintenance treatment. Four weeks after completing the temozolomide and radiotherapy, temozolomide is administered or prepared to be administered for an additional 6 cycles of maintenance treatment. In cycle 1, temozolomide is administered or prepared to be administered at  $150 \text{ mg}/\text{m}^2$  once daily for 5 days followed by 23 days without treatment. At the start of cycle 2, the dose is escalated to  $200 \text{ mg}/\text{m}^2$ , if the common toxicity criteria (CTC) non-hematologic toxicity for cycle 1 is no greater than Grade 2 (except for alopecia, nausea, and vomiting), absolute neutrophil count (ANC) is no less than  $1.5 \times 10^9/\text{L}$ , and the platelet count is no less than  $100 \times 10^9/\text{L}$ . The dose remains at  $200 \text{ mg}/\text{m}^2$  per day for the first 5 days of each subsequent cycle except if toxicity occurs. If the dose was not escalated at cycle 2, escalation should not be done in subsequent cycles.

[0114] In certain embodiments, the daily dose of temozolomide is adjusted according to neutrophil and platelet counts.

[0115] In another embodiment, the methods provided herein comprise: a) administering to a patient in need thereof, a dose of about 1 mg to 20 mg of CRF and b) administering a therapeutically effective amount of a supportive care agent. In another embodiment, provided herein is CRF prepared to be administered in a dose of about 1 mg to 20 mg and with a therapeutically effective amount of a supportive care agent.

[0116] The term "the supportive care agent" refers to any substance that treats, prevents or manages an adverse effect from CRF treatment.

[0117] The supportive care agent is any substance that treats, prevents or manages an adverse effect from CRF treatment and is administered according to the appropriate dosing regimen for that substance. For example, different supportive care agents for treating nausea have different dosing regimen. While some are administered prophylactically, others are co-administered with CRF while still others are administered after the administration of CRF. Illustrative examples of supportive care agents their doses and dosing regimens are found in The Physician's Desk Reference.

## 6.6 PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND DOSAGE FORMS

[0118] The methods provided herein use pharmaceutical compositions containing CRF and pharmaceutically acceptable carriers, such as diluents or adjuvants, or in combination with other active ingredient, such as another anti-cancer agent. In clinical practice CRF may be administered or prepared to be administered by any conventional route, including, but not limited to, orally, parenterally, rectally or by inhalation (e.g. in the form of aerosols). In one embodiment, CRF is administered or prepared to be administered by a subcutaneous injection. In another embodiment, CRF is administered or prepared to be administered by IV injection.

[0119] In one embodiment, the methods, compositions, and kits provided herein use pharmaceutical compositions containing corticorelin acetate as the active ingredient to be administered in accordance with the methods described herein. The corticorelin acetate may be formulated with a pharmaceutically acceptable carrier. The pharmaceutical formulations of the present disclosure can take the form of solutions, suspensions, emulsions that include corticorelin acetate, and a pharmaceutically acceptable diluent, adjuvant or carrier. In certain embodiments, the pharmaceutical formulations of the present disclosure are formulated for subcutaneous bolus injection.

[0120] In another embodiment, the methods, compositions, and kits provided herein use pharmaceutical compositions containing corticorelin acetate formulated for subcutaneous

21

injection provided for treatment of tumors. In certain embodiments, administration of subcutaneous formulations of corticorelin acetate can result in less frequent administration of corticorelin acetate than administration of other non-subcutaneous formulations of corticorelin acetate. Less frequent administration of corticorelin acetate can result in greater patient compliance. Additionally, in other embodiments, administration of subcutaneous formulations of corticorelin acetate can result in fewer side-effects associated with administration of non-subcutaneous formulations of corticorelin acetate.

[0121] In certain embodiments, provided herein are methods of preventing tumor progression in a patient by administering pharmaceutical compositions containing a CRF conjugate as the active ingredient. The CRF conjugate may be formulated with a pharmaceutically acceptable carrier. Due to the increased half-life of the CRF conjugate, the pharmaceutical compositions may contain a lower dose of CRF. The pharmaceutical formulations of the present disclosure can take the form of solutions, suspensions, emulsions that include a CRF conjugate, such as CRF chemically modified with polyethylene glycol, and a pharmaceutically acceptable diluent, adjuvant or carrier, depending on the route of administration.

[0122] The compositions for parenteral administration can be emulsions or sterile solutions. Use may be made, as solvent or vehicle, of propylene glycol, a polyethylene glycol, vegetable oils, in particular olive oil, or injectable organic esters, for example ethyl oleate. These compositions can also contain adjuvants, in particular wetting, isotonicizing, emulsifying, dispersing and stabilizing agents. Sterilization can be carried out in several ways, for example using a bacteriological filter, by radiation or by heating. They can also be prepared in the form of sterile solid compositions which can be dissolved at the time of use in sterile water or any other injectable sterile medium.

[0123] The compositions can also be aerosols. For use in the form of liquid aerosols, the compositions can be stable sterile solutions or solid compositions dissolved at the time of use in apyrogenic sterile water, in saline or any other pharmaceutically acceptable vehicle. For use in the form of dry aerosols intended to be directly inhaled, the active principle is finely divided and combined with a water-soluble solid diluent or vehicle, for example dextran, mannitol or lactose.

[0124] Pharmaceutical compositions can be used in the preparation of individual, single unit dosage forms. Pharmaceutical compositions and dosage forms comprise CRF and one or more excipients.

22

[0125] Pharmaceutical compositions and dosage forms can also comprise one or more additional active ingredients. Examples of optional second, or additional, active ingredients are disclosed herein.

[0126] In certain embodiments, a composition provided herein is a pharmaceutical composition or a single unit dosage form. Pharmaceutical compositions and single unit dosage forms provided herein comprise a prophylactically or therapeutically effective amount of CRF, and typically one or more pharmaceutically acceptable carriers or excipients. The term "carrier" refers to a diluent, adjuvant (e.g., Freund's adjuvant (complete and incomplete)), excipient, or vehicle with which the therapeutic is administered. Such pharmaceutical carriers can be sterile liquids, such as water and oils, including those of petroleum, animal, vegetable or synthetic origin, such as peanut oil, soybean oil, mineral oil, sesame oil and the like. In certain embodiments, water is a carrier when the pharmaceutical composition is administered intravenously. Saline solutions and aqueous dextrose and glycerol solutions can also be employed as liquid carriers, particularly for injectable solutions. Examples of suitable pharmaceutical carriers are described in "Remington's Pharmaceutical Sciences" by E.W. Martin.

[0127] Typical pharmaceutical compositions and dosage forms comprise one or more excipients. Suitable excipients are well-known to those skilled in the art of pharmacy, and non limiting examples of suitable excipients include starch, glucose, lactose, sucrose, gelatin, malt, rice, flour, chalk, silica gel, sodium stearate, glycerol monostearate, talc, sodium chloride, dried skim milk, glycerol, propylene, glycol, water, ethanol and the like. Whether a particular excipient is suitable for incorporation into a pharmaceutical composition or dosage form depends on a variety of factors well known in the art including, but not limited to, the way in which the dosage form will be administered to a subject and the specific active ingredients in the dosage form. The composition or single unit dosage form, if desired, can also contain minor amounts of wetting or emulsifying agents, or pH buffering agents.

[0128] Further provided herein are pharmaceutical compositions and dosage forms that comprise one or more compounds that reduce the rate by which an active ingredient will decompose. Such compounds, which are referred to herein as "stabilizers," include, but are not limited to, antioxidants such as ascorbic acid, pH buffers, or salt buffers.

[0129] The pharmaceutical compositions and single unit dosage forms can take the form of solutions, suspensions, emulsion, powders and the like. Such compositions and dosage forms will contain a prophylactically or therapeutically effective amount of a prophylactic or therapeutic agent, in certain embodiments, in purified form, together with a suitable amount

92

of carrier so as to provide the form for proper administration to the subject. The formulation should suit the mode of administration. In one embodiment, the pharmaceutical compositions or single unit dosage forms are sterile and in suitable form for administration to a subject, such as an animal subject, or a mammalian subject, and such as a human subject.

[0130] A pharmaceutical composition provided herein is formulated to be compatible with its intended route of administration. Examples of routes of administration include, but are not limited to, parenteral, *e.g.*, intravenous, intradermal, subcutaneous, intramuscular, subcutaneous, inhalation, intranasal, transdermal, topical, transmucosal, intra-tumoral, intra-synovial and rectal administration. In a specific embodiment, the composition is formulated in accordance with routine procedures as a pharmaceutical composition adapted for intravenous, subcutaneous, intramuscular, intranasal or topical administration to human beings. In an embodiment, a pharmaceutical composition is formulated in accordance with routine procedures for subcutaneous administration to human beings. Typically, compositions for intravenous administration are solutions in sterile isotonic aqueous buffer. Where necessary, the composition may also include a solubilizing agent and a local anesthetic such as lignocaine to ease pain at the site of the injection.

[0131] Examples of dosage forms include, but are not limited to: liquid dosage forms suitable for parenteral administration to a subject; and sterile solids (*e.g.*, crystalline or amorphous solids) that can be reconstituted to provide liquid dosage forms suitable for parenteral administration to a subject.

[0132] The composition, shape, and type of dosage forms provided herein will typically vary depending on their use. For example, a dosage form used in the initial treatment of disease may contain larger amounts of one or more of the active ingredients it comprises than a dosage form used in the maintenance treatment of the same infection. Similarly, a parenteral dosage form may contain smaller amounts of one or more of the active ingredients it comprises than an oral dosage form used to treat the same disease or disorder. These and other ways in which specific dosage forms encompassed herein will vary from one another will be readily apparent to those skilled in the art. See, *e.g.*, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20th ed., Mack Publishing, Easton PA (2000).

[0133] Generally, the ingredients of compositions provided herein are supplied either separately or mixed together in unit dosage form, for example, as a dry lyophilized powder or water free concentrate in a hermetically sealed container such as an ampoule or sachette indicating the quantity of active agent. Where the composition is to be administered by infusion, it can be dispensed with an infusion bottle containing sterile pharmaceutical grade

water or saline. Where the composition is administered by injection, an ampoule of sterile water for injection or saline can be provided so that the ingredients may be mixed prior to administration.

[0134] The pharmaceutical compositions of CRF may be formulated to deliver a therapeutic dose of corticorelin acetate. In certain embodiments, the dose of corticorelin acetate contained in a pharmaceutical formulation can range from 1 mg to 20 mg. In another embodiment, the dose of CRF contained in a pharmaceutical formulation can range from 1  $\mu$ g to 10 mg. In certain embodiments, the dose of CRF can range from 0.1 mg to 5 mg, or 0.3 mg to 2 mg. In certain embodiments, the dose of CRF can be about 0.3 mg, about 0.5 mg, about 1 mg, about 2.5 mg, about 4 mg or about 5 mg.

[0135] In certain embodiments, the total daily dose of CRF can be 4 mg to 10 mg. For example, the total daily dose of CRF can be about 1 mg, about 2 mg, about 4 mg, about 6 mg, about 8 mg, about 10 mg, about 12 mg, 15 mg, about 17 mg, or about 20 mg. The doses can be determined by methods known in the art and the pharmaceutical formulations of the present disclosure can be administered alone or in combination to prevent tumor progression.

#### **6.6.1 PARENTERAL DOSAGE FORMS**

[0136] Parenteral dosage forms can be administered to patients by various routes including, but not limited to, subcutaneous, intravenous (including bolus injection), intramuscular, and intraarterial. Because their administration typically bypasses patients' natural defenses against contaminants, parenteral dosage forms are preferably sterile or capable of being sterilized prior to administration to a patient. Examples of parenteral dosage forms include, but are not limited to, solutions ready for injection, dry products ready to be dissolved or suspended in a pharmaceutically acceptable vehicle for injection, suspensions ready for injection, and emulsions.

[0137] Suitable vehicles that can be used to provide parenteral dosage forms are well known to those skilled in the art. Examples include, but are not limited to: Water for Injection USP; aqueous vehicles such as, but not limited to, Sodium Chloride Injection, Ringer's Injection, Dextrose Injection, Dextrose and Sodium Chloride Injection, and Lactated Ringer's Injection; water-miscible vehicles such as, but not limited to, ethyl alcohol, polyethylene glycol, and polypropylene glycol; and non-aqueous vehicles such as, but not limited to, corn oil, cottonseed oil, peanut oil, sesame oil, ethyl oleate, isopropyl myristate, and benzyl benzoate.

23

[0138] Compounds that increase the solubility of one or more of the active ingredients disclosed herein can also be incorporated into the parenteral dosage forms. For example, cyclodextrin and its derivatives can be used to increase the solubility of active ingredients. See, e.g., U.S. Patent No. 5,134,127, which is incorporated herein by reference.

#### **6.6.2 TOPICAL, TRANSDERMAL, AND MUCOSAL DOSAGE FORMS**

[0139] In certain embodiments, provided herein are transdermal, topical, and mucosal dosage forms. Transdermal, topical, and mucosal dosage forms provided herein include, but are not limited to, ophthalmic solutions, sprays, aerosols, creams, lotions, ointments, gels, solutions, emulsions, suspensions, or other forms known to one of skill in the art. See, e.g., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20th ed., Mack Publishing, Easton PA (2000); and *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Dosage forms suitable for treating mucosal tissues within the oral cavity can be formulated as mouthwashes or as oral gels. Further, transdermal dosage forms include "reservoir type" or "matrix type" patches, which can be applied to the skin and worn for a specific period of time to permit the penetration of a desired amount of active ingredients.

[0140] Suitable excipients (e.g., carriers and diluents) and other materials that can be used to provide topical and mucosal dosage forms encompassed herein are well known to those skilled in the pharmaceutical arts, and depend on the particular tissue to which a given pharmaceutical composition or dosage form will be applied. With that fact in mind, typical excipients include, but are not limited to, water, acetone, ethanol, ethylene glycol, propylene glycol, butane-1,3-diol, isopropyl myristate, isopropyl palmitate, mineral oil, and mixtures thereof to form solutions, emulsions or gels, which are non-toxic and pharmaceutically acceptable. Moisturizers or humectants can also be added to pharmaceutical compositions and dosage forms if desired. Examples of such additional ingredients are well known in the art. See, e.g., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20th ed., Mack Publishing, Easton PA (2000).

[0141] The pH of a pharmaceutical composition or dosage form may also be adjusted to improve delivery of one or more active ingredients. Similarly, the polarity of a solvent carrier, its ionic strength, or tonicity can be adjusted to improve delivery. Compounds such as stearates can also be added to pharmaceutical compositions or dosage forms to advantageously alter the hydrophilicity or lipophilicity of one or more active ingredients so as to improve delivery. In this regard, stearates can serve as a lipid vehicle for the formulation, as an emulsifying agent or surfactant, and as a delivery-enhancing or penetration-enhancing

23

agent. Different salts, hydrates or solvates of the active ingredients can be used to further adjust the properties of the resulting composition.

### 6.7 METHODS OF MONITORING TUMORS

[0142] In certain embodiments, tumors and tumor progression can be monitored/assessed using standard techniques known to one of skill in the art. In certain embodiments of the therapeutically effective regimens of the disclosure, the regimens result in a stabilization of the tumor size/volume or a reduction in tumor progression. In one embodiment, the subject undergoing the regimen is monitored to determine whether the regimen has resulted in a stabilization of the tumor size/volume or reduction in tumor progression. In some embodiments, tumor progression is monitored before, during and after onset of treatment with CRF.

[0143] In certain embodiments, tumor progression is assessed in a subject or a sample from a subject at least 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 15, 16, 18, 20, or 30, 60, 90 days 6 months, 9 months, 12 months, > 12 months after the subject begins receiving the regimen. In certain embodiments, tumor progression is assessed after a subject has received a number of doses of a therapy (e.g., after 1, 2, 5, 10, 20, 30 or more doses of a therapy). In other embodiments, tumor progression is assessed after 2 weeks, 1 month, 2 months, 1 year, 2 years, 3 years, 4 years or more after receiving one or more therapies.

[0144] Tumor progression can be measured to assess the efficacy of the regimen. In one embodiment, the reference sample is a sample from the subject undergoing therapy, at an earlier time point (e.g., prior to receiving the regimen as a baseline reference sample, or at an earlier time point while receiving the therapy). In this embodiment, the therapy desirably results in a decrease in tumor progression in the test sample as compared with the reference sample. In another embodiment, the reference sample is obtained from a healthy, subject who has no detectable cancer, or from a patient that is in remission for the same type of cancer.

[0145] Tumor progression can be monitored/assessed using standard techniques known to one of skill in the art. A number of known methods can be used to assess the bulk size of the tumor. Non-limiting examples of such methods include imaging methods (e.g., computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), positron emission tomography (PET) scans, palpitation, direct measurement (e.g. with a ruler), ultrasound, X-ray imaging, mammography, bone scans and radioisotope imaging), visual methods (e.g., colonoscopy, bronchoscopy, and endoscopy), physical examination (e.g., prostate examination, breast

29

examination, lymph nodes examination, abdominal examination, general palpation), blood tests (e.g., prostate specific antigen (PSA) test, carcinoembryonic antigen (CEA) test, cancer antigen (CA)-125 test, alpha-fetoprotein (AFP)), bone marrow analyses (e.g., in cases of hematological malignancies), histopathology, cytology and flow cytometry.

[0146] In some embodiments, the bulk tumor size can be measured by assessments based on the size of tumor lesions determined from imaging methods. In specific embodiments, the assessments are performed in accordance with the Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) Guidelines, which are set forth in Therasse, *et al.* (J. Nat. Canc. Inst. 2000, 92(3), 205-216). For instance, in specific embodiments, lesions in the subject that are representative of bulk tumor size are selected so that they are at least 20 mm in their longest diameter at baseline (prior to treatment) when conventional imaging techniques are used (e.g., conventional CT scan, MRI or x-ray) and lesions that are at least 10 mm in their longest diameter at baseline should be selected when spiral CT scanning is used.

## 7. EXAMPLES

### 7.1 PRE-CLINICAL STUDIES

[0147] This example demonstrates that brain tumor-bearing mice, that are administered a high dose of CRF, i.e. 100 µg/kg s.c. twice daily, survive longer than untreated control mice or mice that receive treatment with a chemotherapeutic agent or that are administered dexamethasone.

[0148] The results were obtained with SCID mice bearing brain tumors produced by injection with the human glioblastoma cell line U87 Fluc. The U87 Fluc cell line was created by stably transducing U87 cells with a lentiviral construct containing the *luc* gene.

[0149] All brain tumor-bearing mice that were administered a high dose of CRF survived the entire 80-day study period and appeared healthy throughout. Similarly, mice that received a low dose of CRF survived longer than mice that were left untreated or that were administered dexamethasone or chemotherapeutic agents (BiCNU or TMZ). At the end of the 80-day study period, 60% of the mice that were treated with a low dose of CRF were still alive, while all mice that had received dexamethasone treatment had died (Fig. 1). All mice, that had not received any treatment, and most mice, that were administered chemotherapeutic agents, had to be euthanized before the end of the 80-day study period (Fig. 2). For example, only 40% of the TMZ-treated mice were still alive at the end of the 80-day study period.

20

[0150] Mice, that were administered a low dose of CRF, had a mean survival time between mice, that were administered a high dose of CRF, and mice that had received no treatment or were administered dexamethasone.

[0151] The brain tumors in mice, that were administered a high dose of CRF, did not progress during the 80-day study period, and tumor size appeared to remain relatively constant based on luminescence imaging results (Fig. 3). Similarly, the brain tumors in mice, that were administered a low dose of CRF, did not progress or progressed more slowly (Fig. 4). In contrast, brain tumors of mice that received a high dose of dexamethasone continuously progressed over time (Fig. 5).

[0152] Brain tumors in mice, that were administered BiCNU, also continued to grow, and the tumors did not appear to respond well to treatment with BiCNU (Fig. 6). Brain tumors in all mice but one, that were administered TMZ, responded to the treatment (Fig. 7). However, the tumors appeared to go through periods of expansion, which was in contrast to observations brain tumor-bearing mice treated with high doses of CRF, where tumor size remained relatively constant (Fig. 3). The response to chemotherapy directly correlated with tumor growth detected by photon emission. TMZ-treated mice had a longer mean survival time than BiCNU-treated mice (Fig. 2).

[0153] Similarly, mice, that were administered a high dose of CRF, did not show tumor progression based on photon emission and remained healthy throughout the 80-day study period.

## 7.2 COMBINATION TREATMENT

[0154] This example demonstrates the efficacy of administration of CRF with Applicants have also found that CRF, when used in combination with one or more agents. CRF may be administered in combination with another drug ("second active agent") or another therapy for treating or managing cancer. One such example of another drug or another therapy for treating or managing cancer is an angiogenesis inhibitor, such as bevacizumab (Avastin®) or sunitinib malate (Sutent®). In this example, CRF is administered with the angiogenesis inhibitor bevacizumab (Avastin®) to treat a variety of different tumor types. These studies demonstrate that the combination of CRF and bevacizumab (Avastin®) is more effective at treat cancer than either single treatment alone.

[0155] In one study, 8-12 week old female nu/nu mice were injected with  $1 \times 10^6$  Colo205 human colon tumor cells subcutaneously. Once tumors developed and reached an average size of 100-150 mg, mice received administration of: (1) saline (control) (twice daily, subcutaneous); (2) CRF (100 µg/kg) (twice daily, subcutaneous); (3) CRF (200 µg/kg) (twice

daily, subcutaneous); (4) bevacizumab (Avastin®) (5 mg/kg) (twice weekly, intraperitoneal); or (5) CRF (200 µg/kg) (twice daily, subcutaneous) and bevacizumab (Avastin®) (5 mg/kg) (twice weekly, intraperitoneal) (Fig. 11A). Body weight and tumor volume were measured twice a week until the endpoint of the experiment, *i.e.*, the earlier of either 60 days or a tumor volume of 1000 mm<sup>3</sup>. Results indicate that a reduction in tumor volume in mice receiving single agents as compared to control, and the most reduction in tumor volume in mice receiving a combination of CRF and bevacizumab (Avastin®) (Figs. 11B-11D). This study suggests that the effect of administering a combination of CRF and bevacizumab (Avastin®) on inhibiting the development or growth of a colon tumor and/or on the reduction of colon tumor size great than administering either CRF alone or bevacizumab (Avastin®) alone.

[0156] In a second study, 8-12 week old female nu/nu mice were injected with 1 mm<sup>3</sup> tumor fragments of human Non-Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC) tumor cell lines subcutaneously. Once tumors developed and reached an average size of 80-120 mg., mice received administration of: (1) saline (control) (twice daily, subcutaneous); (2) CRF (100 µg/kg) (twice daily, subcutaneous); (3) CRF (200 µg/kg) (twice daily, subcutaneous); (4) bevacizumab (Avastin®) (5 mg/kg) (twice weekly, intraperitoneal); or (5) CRF (200 µg/kg) (twice daily, subcutaneous) and bevacizumab (Avastin®) (5 mg/kg) (twice weekly, intraperitoneal) (Fig. 12A). Body weight and tumor volume were measured twice a week until the endpoint of the experiment, *i.e.*, the earlier of either 60 days or achieving a tumor weight of 2 g.). Results indicate that a reduction in tumor volume in mice receiving single agents as compared to control, and the most reduction in tumor volume in mice receiving a combination of CRF and bevacizumab (Avastin®) (Figs. 12B-12D). This study suggests that the effect of administering a combination of CRF and bevacizumab (Avastin®) on inhibiting the development or growth of a lung tumor and/or on the reduction of lung tumor size great than administering either CRF alone or bevacizumab (Avastin®) alone

[0157] In another study, 8-12 week old female nu/nu mice were injected with 1 mm<sup>3</sup> tumor fragments of MX-1 human breast carcinoma subcutaneously. Once tumors developed and reached an average size of 80-120 mg., mice received administration of: (1) saline (control) (twice daily, subcutaneous); (2) CRF (100 µg/kg) (twice daily, subcutaneous); (3) CRF (200 µg/kg) (twice daily, subcutaneous); (4) bevacizumab (Avastin®) (5 mg/kg) (twice weekly, intraperitoneal); or (5) CRF (200 µg/kg) (twice daily, subcutaneous) and bevacizumab (Avastin®) (5 mg/kg) (twice weekly, intraperitoneal) (Fig. 13A). Body weight and tumor volume were measured twice a week until the endpoint of the experiment, *i.e.*, the earlier of either 60 days or achieving a tumor weight of 1.5 g.). Results indicate that a

reduction in tumor volume in mice receiving single agents as compared to control, and the most reduction in tumor volume in mice receiving a combination of CRF and bevacizumab (Avastin®) (Figs. 13B-13D). This study suggests that the effect of administering a combination of CRF and bevacizumab (Avastin®) on inhibiting the development or growth of a breast tumor and/or on the reduction of breast tumor size great than administering either CRF alone or bevacizumab (Avastin®) alone

### 7.3 CLINICAL STUDIES

[0158] This example demonstrates that cancer patients treated with CRF for 3-6 months or longer exhibit dramatic improvement: halting tumor progression and in survival.

[0159] Patients with malignant brain tumor were treated with 2 mg/day (1 mg dose, twice daily) of either human CRF subcutaneously. Patients receiving CRF either maintained tumor size or exhibited reduction in tumor size, as compared to control patients (Fig. 8).

Specifically, of the 20 patients receiving CRF depicted in Figure 8, 6 patients exhibited a reduction in tumor size while 5 patients exhibited a maintenance in tumor size. Notably, 3 of the 20 patients depicted exhibit a reduction in tumor size by over 50% after 9 months of treatment with CRF. Also, of the 10 patients receiving CRF depicted in Figure 9, 8 exhibited a reduction in tumor size at the last time point measured. Significantly, two of the patients exhibited a reduction in tumor size of around 90%. Additionally, of the 30 patients who had received treatment for at least 6 months, 10 experienced a decrease in tumor size.

[0160] Moreover, patients receiving CRF exhibit prolonged survival. Typically, patients enrolled in these studies are not generally expected to show survival beyond 3-6 months. As shown in Figures 8 and 9, the overwhelming majority of patients receiving CRF live well beyond the projected 3-6 months, with some even surviving to 1-2 years after CRF treatment.

[0161] In particular, metastatic patients responded very favorably to CRF treatment. Of the 3 metastatic patients receiving CRF depicted in Figure 10, 2 showed a reduction in tumor size at the last timepoint measured, and all 3 exhibited survival beyond the projected 3-6 months.

### 8. EQUIVALENTS

[0162] The present disclosure is not to be limited in scope by the specific embodiments described which are intended as single illustrations of individual aspects of the disclosure, and functionally equivalent methods and components are within the scope of the disclosure. Indeed, various modifications of the disclosure, in addition to those shown and described herein, will become apparent to those skilled in the art from the foregoing description and

9b

accompanying drawings using no more than routine experimentation. Such modifications and equivalents are intended to fall within the scope of the appended claims.

[0163] All publications, patents and patent applications mentioned in this specification are herein incorporated by reference into the specification to the same extent as if each individual publication, patent or patent application was specifically and individually indicated to be incorporated herein by reference.

[0164] Citation or discussion of a reference herein shall not be construed as an admission that such is prior art to the present disclosure.

[0165] The present invention is further described by the embodiments set forth in the following numbered subparagraphs:

1. A method for preventing tumor progression in a subject having cancer, comprising administering CRF and an angiogenesis inhibitor to said subject, wherein tumor progression in the subject is monitored or the administration of CRF and an angiogenesis inhibitor results in a maintenance or decrease in the size of the tumor.
2. The method of subparagraph 1, wherein the angiogenesis inhibitor is bevacizumab (Avastin®).
3. The method of subparagraph 1, wherein the angiogenesis inhibitor is sunitinib malate (Sutent®).
4. The method of any one of subparagraphs 1-3, wherein the cancer is cancer of the colon or rectum, metastatic colorectal cancer, lung cancer, non-squamous non-small cell lung cancer, breast cancer, metastatic breast cancer, metastatic HER2-negative breast cancer, brain cancer, adult glioblastoma, pediatric glioblastoma, pediatric resistant glioblastoma, glioma, ependymoma, astrocytoma, medulloblastoma, pediatric medulloblastoma, neuroglioma, oligodendroglioma or meningioma, renal cancer, such as advanced renal cell carcinoma, bladder cancer, cervical cancer, colon cancer (including colorectal cancer), esophageal cancer, gastric cancer, head and neck cancer, liver cancer, lung cancer (both small cell and non-small cell), squamous non-small cell lung cancer, melanoma, myeloma, neuroblastoma, ovarian cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, sarcoma (including osteosarcoma), skin cancer (including squamous cell carcinoma), stomach cancer, testicular cancer, thyroid cancer, uterine cancer, mesothelioma, cholangiocarcinoma, leiomyosarcoma,

liposarcoma, nasopharyngeal, neuroendocrine, ovarian, salivary gland, or spindle cell carcinoma.

5. The method of any one of subparagraphs 1-3, wherein the cancer is a metastasis resulting from bladder cancer, breast cancer (including metastatic HER2-negative breast cancer), cervical cancer, colon cancer (including colorectal cancer), esophageal cancer, head and neck cancer, liver cancer, lung cancer (both small cell and non-small cell), melanoma, myeloma, neuroblastoma, ovarian cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, renal cancer, sarcoma (including osteosarcoma), skin cancer (including squamous cell carcinoma), stomach cancer, testicular cancer, thyroid cancer, uterine cancer, mesothelioma, cholangiocarcinoma, leiomyosarcoma, liposarcoma, nasopharyngeal cancer, neuroendocrine cancer, ovarian cancer, renal cancer, salivary gland cancer, small cell lung cancer, or spindle cell carcinoma.

6. The method of any one of subparagraphs 1-3, wherein the cancer is a metastatic brain tumor resulting from bladder cancer, breast cancer, cervical cancer, colon cancer (including colorectal cancer), esophageal cancer, head and neck cancer, liver cancer, lung cancer (both small cell and non-small cell), non-squamous non-small cell lung cancer, melanoma, myeloma, neuroblastoma, ovarian cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, renal cancer, advanced renal cell carcinoma, sarcoma (including osteosarcoma), skin cancer (including squamous cell carcinoma), stomach cancer, testicular cancer, thyroid cancer, uterine cancer, mesothelioma, cholangiocarcinoma, leiomyosarcoma, liposarcoma, nasopharyngeal cancer, neuroendocrine cancer, ovarian cancer, renal cancer, salivary gland cancer, small cell lung cancer, or spindle cell carcinoma.

7. A method for treating human subjects having cancer, comprising administering CRF and an angiogenesis inhibitor to said human subjects in an amount effective to result in the maintenance or decrease in the size of the tumor in at least 10% of the human subjects.

8. The method of subparagraph 7, wherein the angiogenesis inhibitor is bevacizumab (Avastin®).

92

9. The method of subparagraph 7, wherein the angiogenesis inhibitor is sunitinib malate (Sutent®).

10. The method of any one of subparagraphs 7-9, wherein the dose of CRF administered is between 50 µg/kg to 300 µg/kg of body weight of the human subject.

11. The method of subparagraph 10, wherein the dose of CRF administered is 100 µg/kg of body weight of the human subject.

12. The method of subparagraph 10, wherein the dose of CRF administered is 200 µg/kg of body weight of the human subject.

13. The method of subparagraph 7 or 8, wherein the dose of bevacizumab (Avastin®) administered is between 5 mg/kg and 15 mg/kg of body weight of the human subject.

14. The method of subparagraph 13, wherein the dose of bevacizumab (Avastin®) administered is 10 mg/kg of body weight of the human.

15. The method of any one of subparagraphs 7-9, wherein the cancer is cancer of the colon or rectum, metastatic colorectal cancer, lung cancer, non-squamous non-small cell lung cancer, breast cancer, metastatic breast cancer, metastatic HER2-negative breast cancer, brain cancer, adult glioblastoma, pediatric glioblastoma, pediatric resistant glioblastoma, glioma, ependymoma, astrocytoma, medulloblastoma, pediatric medulloblastoma, neuroglioma, oligodendroglioma or meningioma, renal cancer, such as advanced renal cell carcinoma, bladder cancer, cervical cancer, colon cancer (including colorectal cancer), esophageal cancer, gastric cancer, head and neck cancer, liver cancer, lung cancer (both small cell and non-small cell), squamous non-small cell lung cancer, melanoma, myeloma, neuroblastoma, ovarian cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, sarcoma (including osteosarcoma), skin cancer (including squamous cell carcinoma), stomach cancer, testicular cancer, thyroid cancer, uterine cancer, mesothelioma, cholangiocarcinoma, leiomyosarcoma, liposarcoma, nasopharyngeal, neuroendocrine, ovarian, salivary gland, or spindle cell carcinoma.

16. The method of any one of subparagraphs 7-9, wherein the cancer is a metastasis resulting from bladder cancer, breast cancer (including metastatic HER2-negative breast cancer), cervical cancer, colon cancer (including colorectal cancer), esophageal cancer, head and neck cancer, liver cancer, lung cancer (both small cell and non-small cell), melanoma, myeloma, neuroblastoma, ovarian cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, renal cancer, sarcoma (including osteosarcoma), skin cancer (including squamous cell carcinoma), stomach cancer, testicular cancer, thyroid cancer, uterine cancer, mesothelioma, cholangiocarcinoma, leiomyosarcoma, liposarcoma, nasopharyngeal cancer, neuroendocrine cancer, ovarian cancer, renal cancer, salivary gland cancer, small cell lung cancer, or spindle cell carcinoma.

17. The method of any one of subparagraphs 7-9, wherein the cancer is a metastatic brain tumor resulting from bladder cancer, breast cancer, cervical cancer, colon cancer (including colorectal cancer), esophageal cancer, head and neck cancer, liver cancer, lung cancer (both small cell and non-small cell), non-squamous non-small cell lung cancer, melanoma, myeloma, neuroblastoma, ovarian cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, renal cancer, advanced renal cell carcinoma, sarcoma (including osteosarcoma), skin cancer (including squamous cell carcinoma), stomach cancer, testicular cancer, thyroid cancer, uterine cancer, mesothelioma, cholangiocarcinoma, leiomyosarcoma, liposarcoma, nasopharyngeal cancer, neuroendocrine cancer, ovarian cancer, renal cancer, salivary gland cancer, small cell lung cancer, or spindle cell carcinoma.

18. A method for treating a human subject having cancer, comprising administering CRF in an amount of about 1 mg. twice daily and an angiogenesis inhibitor in an amount of about 5 mg/kg, 10 mg/kg or 15 mg/kg, once a week, every two weeks or every three weeks.

19. The method of subparagraph 18, wherein the angiogenesis inhibitor is bevacizumab (Avastin®).

20. The method of subparagraph 18, wherein the angiogenesis inhibitor is sunitinib malate (Sutent®).

21. The method of any one of subparagraphs 18-20, wherein the CRF is administered by any route of administration.
22. The method of subparagraph 19, wherein the CRF is administered subcutaneously.
23. The method of any one of subparagraphs 18-20, wherein the angiogenesis inhibitor is administered by any route of administration.
24. The method of subparagraph 22, wherein the angiogenesis inhibitor is administered subcutaneously.
25. The method of subparagraph 22, wherein the angiogenesis inhibitor is administered intravenously.
26. A method for preventing tumor progression in a subject having cancer, comprising administering CRF and an angiogenesis inhibitor to said subject, wherein CRF and the angiogenesis inhibitor are administered at a therapeutically effective dose to inhibit tumor progression; and wherein, when tested in an animal model, the effect of administering a combination of said CRF and said angiogenesis inhibitor on inhibiting tumor progression is greater than administering either said CRF or said angiogenesis inhibitor alone.
27. The method of subparagraph 26, wherein the angiogenesis inhibitor is bevacizumab (Avastin®).
28. The method of subparagraph 26, wherein the angiogenesis inhibitor is sunitinib malate (Sutent®).
29. The method of any one of subparagraphs 26-28, wherein the cancer is cancer of the colon or rectum, metastatic colorectal cancer, lung cancer, non-squamous non-small cell lung cancer, breast cancer, metastatic breast cancer, metastatic HER2-negative breast cancer, brain cancer, adult glioblastoma, pediatric glioblastoma, pediatric resistant glioblastoma, glioma, ependymoma, astrocytoma, medulloblastoma, pediatric medulloblastoma, neuroglioma, oligodendroglioma or meningioma, renal cancer, such as advanced renal cell carcinoma, bladder cancer, cervical cancer, colon cancer (including

27

colorectal cancer), esophageal cancer, gastric cancer, head and neck cancer, liver cancer, lung cancer (both small cell and non-small cell), squamous non-small cell lung cancer, melanoma, myeloma, neuroblastoma, ovarian cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, sarcoma (including osteosarcoma), skin cancer (including squamous cell carcinoma), stomach cancer, testicular cancer, thyroid cancer, uterine cancer, mesothelioma, cholangiocarcinoma, leiomyosarcoma, liposarcoma, nasopharyngeal, neuroendocrine, ovarian, salivary gland, or spindle cell carcinoma.

30. The method of any one of subparagraphs 26-28, wherein the cancer is a metastasis resulting from bladder cancer, breast cancer (including metastatic HER2-negative breast cancer), cervical cancer, colon cancer (including colorectal cancer), esophageal cancer, head and neck cancer, liver cancer, lung cancer (both small cell and non-small cell), melanoma, myeloma, neuroblastoma, ovarian cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, renal cancer, sarcoma (including osteosarcoma), skin cancer (including squamous cell carcinoma), stomach cancer, testicular cancer, thyroid cancer, uterine cancer, mesothelioma, cholangiocarcinoma, leiomyosarcoma, liposarcoma, nasopharyngeal cancer, neuroendocrine cancer, ovarian cancer, renal cancer, salivary gland cancer, small cell lung cancer, or spindle cell carcinoma.

31. The method of any one of subparagraphs 26-28, wherein the cancer is a metastatic brain tumor resulting from bladder cancer, breast cancer, cervical cancer, colon cancer (including colorectal cancer), esophageal cancer, head and neck cancer, liver cancer, lung cancer (both small cell and non-small cell), non-squamous non-small cell lung cancer, melanoma, myeloma, neuroblastoma, ovarian cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, renal cancer, advanced renal cell carcinoma, sarcoma (including osteosarcoma), skin cancer (including squamous cell carcinoma), stomach cancer, testicular cancer, thyroid cancer, uterine cancer, mesothelioma, cholangiocarcinoma, leiomyosarcoma, liposarcoma, nasopharyngeal cancer, neuroendocrine cancer, ovarian cancer, renal cancer, salivary gland cancer, small cell lung cancer, or spindle cell carcinoma.

32. A method for preventing tumor progression in a subject having cancer, comprising administering CRF and an angiogenesis inhibitor to said subject, wherein said cancer is breast, lung, colon, or renal cancer.

ra

33. The method of subparagraph 32, wherein the angiogenesis inhibitor is bevacizumab (Avastin®).
34. The method of subparagraph 32, wherein the angiogenesis inhibitor is sunitinib malate (Sutent®).
35. The method of any one of subparagraphs 32-34, wherein the cancer is metastatic colorectal cancer, non-squamous non-small cell lung cancer, metastatic breast cancer, metastatic HER2-negative breast cancer, or advanced renal cell carcinoma.
36. A container for a pharmaceutical composition comprising CRF and a pharmaceutical label, wherein the pharmaceutical label indicates that the CRF is to be administered with an angiogenesis inhibitor for treatment of cancer.
37. The container of subparagraph 36, wherein the angiogenesis inhibitor is bevacizumab (Avastin®).
38. The container of subparagraph 36, wherein the angiogenesis inhibitor is sunitinib malate (Sutent®).
39. The container of any one of subparagraphs 36-38, wherein the dose of CRF administered is between 50 µg/kg to 300 µg/kg of body weight of the human subject.
40. The container of subparagraph 39, wherein the dose of CRF administered is 100 µg/kg of body weight of the human subject.
41. The container of subparagraph 39, wherein the dose of CRF administered is 200 µg/kg of body weight of the human subject.
42. The container of any one of subparagraphs 36, 37, or 39-41, wherein the pharmaceutical label indicates that the bevacizumab (Avastin®) is to be administered at a dose range between 5 mg/kg and 15 mg/kg of body weight of the human subject.
43. The container of subparagraph 42, wherein the pharmaceutical label indicates that the bevacizumab (Avastin®) is to be administered at a dose of 12.5 mg; 25 mg or 50 mg.

44. The container of any one of subparagraphs 36-38, wherein the cancer is cancer of the colon or rectum, metastatic colorectal cancer, lung cancer, non-squamous non-small cell lung cancer, breast cancer, metastatic breast cancer, metastatic HER2-negative breast cancer, brain cancer, adult glioblastoma, pediatric glioblastoma, pediatric resistant glioblastoma, glioma, ependymoma, astrocytoma, medulloblastoma, pediatric medulloblastoma, neuroglioma, oligodendroglioma or meningioma, renal cancer, such as advanced renal cell carcinoma, bladder cancer, cervical cancer, colon cancer (including colorectal cancer), esophageal cancer, gastric cancer, head and neck cancer, liver cancer, lung cancer (both small cell and non-small cell), squamous non-small cell lung cancer, melanoma, myeloma, neuroblastoma, ovarian cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, sarcoma (including osteosarcoma), skin cancer (including squamous cell carcinoma), stomach cancer, testicular cancer, thyroid cancer, uterine cancer, mesothelioma, cholangiocarcinoma, leiomyosarcoma, liposarcoma, nasopharyngeal, neuroendocrine, ovarian, salivary gland, or spindle cell carcinoma.

45. The container of any one of subparagraphs 36-38, wherein the cancer is a metastasis resulting from bladder cancer, breast cancer (including metastatic HER2-negative breast cancer), cervical cancer, colon cancer (including colorectal cancer), esophageal cancer, head and neck cancer, liver cancer, lung cancer (both small cell and non-small cell), melanoma, myeloma, neuroblastoma, ovarian cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, renal cancer, sarcoma (including osteosarcoma), skin cancer (including squamous cell carcinoma), stomach cancer, testicular cancer, thyroid cancer, uterine cancer, mesothelioma, cholangiocarcinoma, leiomyosarcoma, liposarcoma, nasopharyngeal cancer, neuroendocrine cancer, ovarian cancer, renal cancer, salivary gland cancer, small cell lung cancer, or spindle cell carcinoma.

46. The container of any one of subparagraphs 36-38, wherein the cancer is a metastatic brain tumor resulting from bladder cancer, breast cancer, cervical cancer, colon cancer (including colorectal cancer), esophageal cancer, head and neck cancer, liver cancer, lung cancer (both small cell and non-small cell), non-squamous non-small cell lung cancer, melanoma, myeloma, neuroblastoma, ovarian cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, renal cancer, advanced renal cell carcinoma, sarcoma (including osteosarcoma), skin cancer (including squamous cell carcinoma), stomach cancer, testicular cancer, thyroid cancer, uterine cancer, mesothelioma, cholangiocarcinoma, leiomyosarcoma, liposarcoma,

30

WO 2010/149357

PCT/EP2010/003781

nasopharyngeal cancer, neuroendocrine cancer, ovarian cancer, renal cancer, salivary gland cancer, small cell lung cancer, or spindle cell carcinoma.

**CLAIMS**

What is claimed is:

1. A composition comprising CRF and an angiogenesis inhibitor for use in preventing tumor progression in a human subject having cancer.
2. The composition of claim 1, wherein the angiogenesis inhibitor is bevacizumab (Avastin®).
3. The composition of claim 1, wherein the angiogenesis inhibitor is sunitinib malate (Sutent®).
4. The composition of any one of claims 1-3, wherein the CRF and angiogenesis inhibitor are prepared to be administered separately or simultaneously.
5. The composition of any one of claims 1-4, wherein the cancer is cancer of the colon or rectum, metastatic colorectal cancer, lung cancer, non-squamous non-small cell lung cancer, breast cancer, metastatic breast cancer, metastatic HER2-negative breast cancer, brain cancer, adult glioblastoma, pediatric glioblastoma, pediatric resistant glioblastoma, glioma, ependymoma, astrocytoma, medulloblastoma, pediatric medulloblastoma, neuroglioma, oligodendroglioma or meningioma, renal cancer, such as advanced renal cell carcinoma, bladder cancer, cervical cancer, colon cancer (including colorectal cancer), esophageal cancer, gastric cancer, head and neck cancer, liver cancer, lung cancer (both small cell and non-small cell), squamous non-small cell lung cancer, melanoma, myeloma, neuroblastoma, ovarian cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, sarcoma (including osteosarcoma), skin cancer (including squamous cell carcinoma), stomach cancer, testicular cancer, thyroid cancer, uterine cancer, mesothelioma, cholangiocarcinoma, leiomyosarcoma, liposarcoma, nasopharyngeal, neuroendocrine, ovarian, salivary gland, or spindle cell carcinoma.
6. The composition of any one of claims 1-4, wherein the cancer is a metastasis resulting from bladder cancer, breast cancer (including metastatic HER2-negative breast cancer), cervical cancer, colon cancer (including colorectal cancer), esophageal cancer, head and neck cancer, liver cancer, lung cancer (both small cell and non-small cell), melanoma, myeloma, neuroblastoma, ovarian cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, renal cancer, sarcoma (including osteosarcoma), skin cancer (including squamous cell carcinoma), stomach cancer, testicular cancer, thyroid cancer, uterine cancer, mesothelioma, cholangiocarcinoma, leiomyosarcoma, liposarcoma, nasopharyngeal cancer, neuroendocrine

31

cancer, ovarian cancer, renal cancer, salivary gland cancer, small cell lung cancer, or spindle cell carcinoma.

7. The composition of any one of claims 1-4, wherein the cancer is a metastatic brain tumor resulting from bladder cancer, breast cancer, cervical cancer, colon cancer (including colorectal cancer), esophageal cancer, head and neck cancer, liver cancer, lung cancer (both small cell and non-small cell), non-squamous non-small cell lung cancer, melanoma, myeloma, neuroblastoma, ovarian cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, renal cancer, advanced renal cell carcinoma, sarcoma (including osteosarcoma), skin cancer (including squamous cell carcinoma), stomach cancer, testicular cancer, thyroid cancer, uterine cancer, mesothelioma, cholangiocarcinoma, leiomyosarcoma, liposarcoma, nasopharyngeal cancer, neuroendocrine cancer, ovarian cancer, renal cancer, salivary gland cancer, small cell lung cancer, or spindle cell carcinoma.

8. A composition comprising CRF and an angiogenesis inhibitor for use in treating cancer in a human subject, wherein the CRF and angiogenesis inhibitor are prepared to be administered in an amount effective to result in the maintenance or decrease in the size of the tumor in at least 10% of the human subjects.

9. The composition of claim 8, wherein the angiogenesis inhibitor is bevacizumab (Avastin®).

10. The composition of claim 8, wherein the angiogenesis inhibitor is sunitinib malate (Sutent®).

11. The composition of any one of claims 8-10, wherein the CRF and angiogenesis inhibitor are prepared to be administered separately or simultaneously.

12. The composition of any one of claims 8-11, wherein the CRF is prepared to be administered at a dose between 50 µg/kg to 300 µg/kg of body weight of the human subject.

13. The composition of claim 12, wherein the CRF is prepared to be administered at a dose of 100 µg/kg of body weight of the human subject.

14. The composition of claim 12, wherein the CRF is prepared to be administered at a dose of 200 µg/kg of body weight of the human subject.

15. The composition of any one of claims 8-14, wherein the CRF and angiogenesis inhibitor are prepared to be administered at an angiogenesis inhibitor dose between 5 mg/kg and 15 mg/kg of body weight of the human subject.

16. The composition of claim 15, wherein the CRF and angiogenesis inhibitor are prepared to be administered at an angiogenesis inhibitor dose of 10 mg/kg of body weight of the human.

17. The composition of any one of claims 8-16, wherein the cancer is cancer of the colon or rectum, metastatic colorectal cancer, lung cancer, non-squamous non-small cell lung cancer, breast cancer, metastatic breast cancer, metastatic HER2-negative breast cancer, brain cancer, adult glioblastoma, pediatric glioblastoma, pediatric resistant glioblastoma, glioma, ependymoma, astrocytoma, medulloblastoma, pediatric medulloblastoma, neuroglioma, oligodendroglioma or meningioma, renal cancer, such as advanced renal cell carcinoma, bladder cancer, cervical cancer, colon cancer (including colorectal cancer), esophageal cancer, gastric cancer, head and neck cancer, liver cancer, lung cancer (both small cell and non-small cell), squamous non-small cell lung cancer, melanoma, myeloma, neuroblastoma, ovarian cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, sarcoma (including osteosarcoma), skin cancer (including squamous cell carcinoma), stomach cancer, testicular cancer, thyroid cancer, uterine cancer, mesothelioma, cholangiocarcinoma, leiomyosarcoma, liposarcoma, nasopharyngeal, neuroendocrine, ovarian, salivary gland, or spindle cell carcinoma.

18. The composition of any one of claims 8-16, wherein the cancer is a metastasis resulting from bladder cancer, breast cancer (including metastatic HER2-negative breast cancer), cervical cancer, colon cancer (including colorectal cancer), esophageal cancer, head and neck cancer, liver cancer, lung cancer (both small cell and non-small cell), melanoma, myeloma, neuroblastoma, ovarian cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, renal cancer, sarcoma (including osteosarcoma), skin cancer (including squamous cell carcinoma), stomach cancer, testicular cancer, thyroid cancer, uterine cancer, mesothelioma, cholangiocarcinoma, leiomyosarcoma, liposarcoma, nasopharyngeal cancer, neuroendocrine cancer, ovarian cancer, renal cancer, salivary gland cancer, small cell lung cancer, or spindle cell carcinoma.

19. The composition of any one of claims 8-16, wherein the cancer is a metastatic brain tumor resulting from bladder cancer, breast cancer, cervical cancer, colon cancer (including colorectal cancer), esophageal cancer, head and neck cancer, liver cancer, lung cancer (both small cell and non-small cell), non-squamous non-small cell lung cancer, melanoma, myeloma, neuroblastoma, ovarian cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, renal cancer, advanced renal cell carcinoma, sarcoma (including osteosarcoma), skin cancer

32

(including squamous cell carcinoma), stomach cancer, testicular cancer, thyroid cancer, uterine cancer, mesothelioma, cholangiocarcinoma, leiomyosarcoma, liposarcoma, nasopharyngeal cancer, neuroendocrine cancer, ovarian cancer, renal cancer, salivary gland cancer, small cell lung cancer, or spindle cell carcinoma.

20. A composition comprising CRF and an angiogenesis inhibitor for use in treating cancer in a human subject, wherein the CRF and angiogenesis inhibitor are prepared to be administered in a CRF dose of 1 mg twice daily, and an angiogenesis inhibitor dose of about 5 mg/kg, 10 mg/kg or 15 mg/kg, once a week, every two weeks or every three weeks.

21. The composition of claim 20, wherein the angiogenesis inhibitor is bevacizumab (Avastin®).

22. The composition of claim 20, wherein the angiogenesis inhibitor is sunitinib malate (Sutent®).

23. The composition of any one of claims 20-22, wherein the CRF and angiogenesis inhibitor are prepared to be administered separately or simultaneously

24. The composition of any one of claims claim 20-23, wherein the CRF is prepared to be administered subcutaneously.

25. The composition of any one of claims 20-24, wherein the angiogenesis inhibitor is prepared to be administered subcutaneously.

26. The composition of any one of claims 20-24, wherein the angiogenesis inhibitor is prepared to be administered intravenously.

27. A composition comprising CRF and an angiogenesis inhibitor for use in preventing tumor progression in a subject having cancer, wherein the CRF and angiogenesis inhibitor are prepared to be administered in a therapeutically effective dose to inhibit tumor progression, and wherein, when tested in an animal model, the effect of administering a combination of said CRF and said angiogenesis inhibitor on inhibiting tumor progression is greater than administering either said CRF or said angiogenesis inhibitor alone.

28. The composition of claim 27, wherein the angiogenesis inhibitor is bevacizumab (Avastin®).

29. The composition of claim 27, wherein the angiogenesis inhibitor is sunitinib malate (Sutent®).

30. The composition of any one of claims 27-29, wherein the CRF and angiogenesis inhibitor are prepared to be administered separately or simultaneously.

31. The composition of any one of claims 27-30, wherein the cancer is cancer of the colon or rectum, metastatic colorectal cancer, lung cancer, non-squamous non-small cell lung cancer, breast cancer, metastatic breast cancer, metastatic HER2-negative breast cancer, brain cancer, adult glioblastoma, pediatric glioblastoma, pediatric resistant glioblastoma, glioma, ependymoma, astrocytoma, medulloblastoma, pediatric medulloblastoma, neuroglioma, oligodendroglioma or meningioma, renal cancer, such as advanced renal cell carcinoma, bladder cancer, cervical cancer, colon cancer (including colorectal cancer), esophageal cancer, gastric cancer, head and neck cancer, liver cancer, lung cancer (both small cell and non-small cell), squamous non-small cell lung cancer, melanoma, myeloma, neuroblastoma, ovarian cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, sarcoma (including osteosarcoma), skin cancer (including squamous cell carcinoma), stomach cancer, testicular cancer, thyroid cancer, uterine cancer, mesothelioma, cholangiocarcinoma, leiomyosarcoma, liposarcoma, nasopharyngeal, neuroendocrine, ovarian, salivary gland, or spindle cell carcinoma.

32. The composition of any one of claims 27-30, wherein the cancer is a metastasis resulting from bladder cancer, breast cancer (including metastatic HER2-negative breast cancer), cervical cancer, colon cancer (including colorectal cancer), esophageal cancer, head and neck cancer, liver cancer, lung cancer (both small cell and non-small cell), melanoma, myeloma, neuroblastoma, ovarian cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, renal cancer, sarcoma (including osteosarcoma), skin cancer (including squamous cell carcinoma), stomach cancer, testicular cancer, thyroid cancer, uterine cancer, mesothelioma, cholangiocarcinoma, leiomyosarcoma, liposarcoma, nasopharyngeal cancer, neuroendocrine cancer, ovarian cancer, renal cancer, salivary gland cancer, small cell lung cancer, or spindle cell carcinoma.

33. The composition of any one of claims 27-30, wherein the cancer is a metastatic brain tumor resulting from bladder cancer, breast cancer, cervical cancer, colon cancer (including colorectal cancer), esophageal cancer, head and neck cancer, liver cancer, lung cancer (both small cell and non-small cell), non-squamous non-small cell lung cancer, melanoma, myeloma, neuroblastoma, ovarian cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, renal cancer, advanced renal cell carcinoma, sarcoma (including osteosarcoma), skin cancer (including squamous cell carcinoma), stomach cancer, testicular cancer, thyroid cancer,

33

uterine cancer, mesothelioma, cholangiocarcinoma, leiomyosarcoma, liposarcoma, nasopharyngeal cancer, neuroendocrine cancer, ovarian cancer, renal cancer, salivary gland cancer, small cell lung cancer, or spindle cell carcinoma.

34. A composition comprising CRF and an angiogenesis inhibitor for use in preventing tumor progression in a subject having cancer.

35. The composition of claim 34, wherein the angiogenesis inhibitor is bevacizumab (Avastin®).

36. The composition of claim 34, wherein the angiogenesis inhibitor is sunitinib malate (Sutent®).

37. The composition of any one of claims 34-36, wherein the CRF and angiogenesis inhibitor are prepared to be administered separately or simultaneously.

38. The composition of any one of claims 34-37, wherein the CRF and angiogenesis inhibitor are prepared to be administered at a CRF dose between 50 µg/kg to 300 µg/kg of body weight of the human subject.

39. The composition of any one of claims 34-37, wherein the CRF and angiogenesis inhibitor are prepared to be administered at a CRF dose of 100 µg/kg of body weight of the human subject.

40. The composition of any one of claims 34-37, wherein the CRF and angiogenesis inhibitor are prepared to be administered at a CRF dose of 200 µg/kg of body weight of the human subject.

41. The composition of any one of claims 34-40, wherein the CRF and angiogenesis inhibitor are prepared to be administered at an angiogenesis inhibitor dose between 5 mg/kg and 15 mg/kg of body weight of the human subject.

42. The composition of claim 41, wherein the CRF and angiogenesis inhibitor are prepared to be administered at an angiogenesis inhibitor dose of 12.5 mg, 25 mg, or 50 mg.

43. The composition of any one of claims 34-42, wherein said cancer is breast, lung, colon, or renal cancer.

44. The composition of any one of claims 34-42, wherein the cancer is metastatic colorectal cancer, non-squamous non-small cell lung cancer, metastatic breast cancer, metastatic HER2-negative breast cancer, or advanced renal cell carcinoma

45. The composition of any one of claims 34-42, wherein the cancer is cancer of the colon or rectum, metastatic colorectal cancer, lung cancer, non-squamous non-small cell lung cancer, breast cancer, metastatic breast cancer, metastatic HER2-negative breast cancer, brain cancer, adult glioblastoma, pediatric glioblastoma, pediatric resistant glioblastoma, glioma, ependymoma, astrocytoma, medulloblastoma, pediatric medulloblastoma, neuroglioma, oligodendroglioma or meningioma, renal cancer, such as advanced renal cell carcinoma, bladder cancer, cervical cancer, colon cancer (including colorectal cancer), esophageal cancer, gastric cancer, head and neck cancer, liver cancer, lung cancer (both small cell and non-small cell), squamous non-small cell lung cancer, melanoma, myeloma, neuroblastoma, ovarian cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, sarcoma (including osteosarcoma), skin cancer (including squamous cell carcinoma), stomach cancer, testicular cancer, thyroid cancer, uterine cancer, mesothelioma, cholangiocarcinoma, leiomyosarcoma, liposarcoma, nasopharyngeal, neuroendocrine, ovarian, salivary gland, or spindle cell carcinoma.

46. The composition of any one of claims 34-42, wherein the cancer is a metastasis resulting from bladder cancer, breast cancer (including metastatic HER2-negative breast cancer), cervical cancer, colon cancer (including colorectal cancer), esophageal cancer, head and neck cancer, liver cancer, lung cancer (both small cell and non-small cell), melanoma, myeloma, neuroblastoma, ovarian cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, renal cancer, sarcoma (including osteosarcoma), skin cancer (including squamous cell carcinoma), stomach cancer, testicular cancer, thyroid cancer, uterine cancer, mesothelioma, cholangiocarcinoma, leiomyosarcoma, liposarcoma, nasopharyngeal cancer, neuroendocrine cancer, ovarian cancer, renal cancer, salivary gland cancer, small cell lung cancer, or spindle cell carcinoma.

47. The composition of any one of claims 34-42, wherein the cancer is a metastatic brain tumor resulting from bladder cancer, breast cancer, cervical cancer, colon cancer (including colorectal cancer), esophageal cancer, head and neck cancer, liver cancer, lung cancer (both small cell and non-small cell), non-squamous non-small cell lung cancer, melanoma, myeloma, neuroblastoma, ovarian cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, renal cancer, advanced renal cell carcinoma, sarcoma (including osteosarcoma), skin cancer (including squamous cell carcinoma), stomach cancer, testicular cancer, thyroid cancer, uterine cancer, mesothelioma, cholangiocarcinoma, leiomyosarcoma, liposarcoma,

38

nasopharyngeal cancer, neuroendocrine cancer, ovarian cancer, renal cancer, salivary gland cancer, small cell lung cancer, or spindle cell carcinoma.

U87FLuc :control, DEX and hCRF Kaplan-Meier survival curves

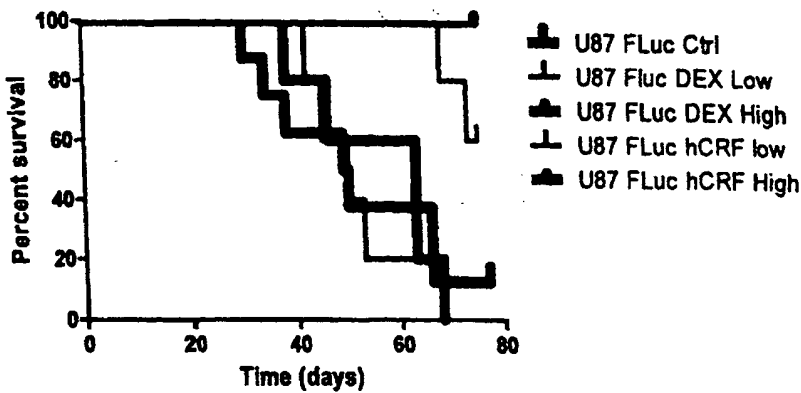


Figure 1

35

**U87FLuc:control, BiCNU and TMZ treatment  
Kaplan-Meier survival curves**

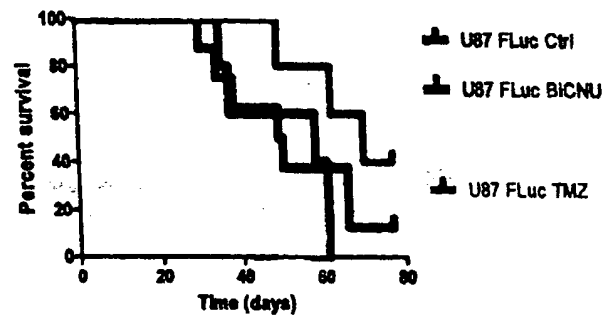


Figure 2

U87 FLuc group hCRF high treated

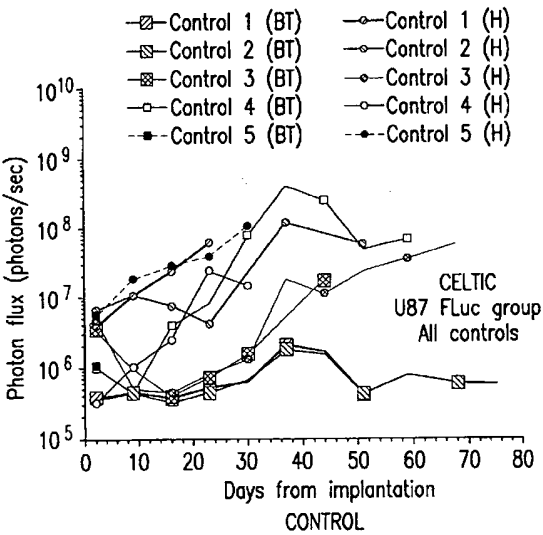


FIG.3A

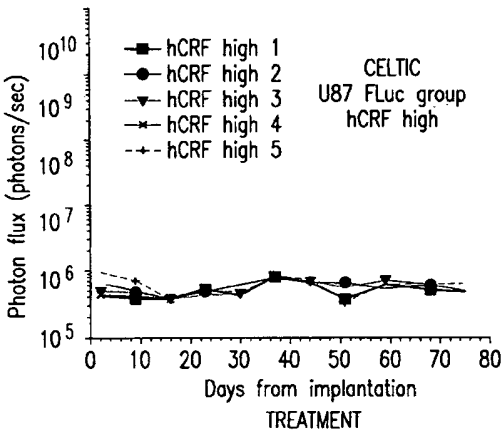


FIG.3B

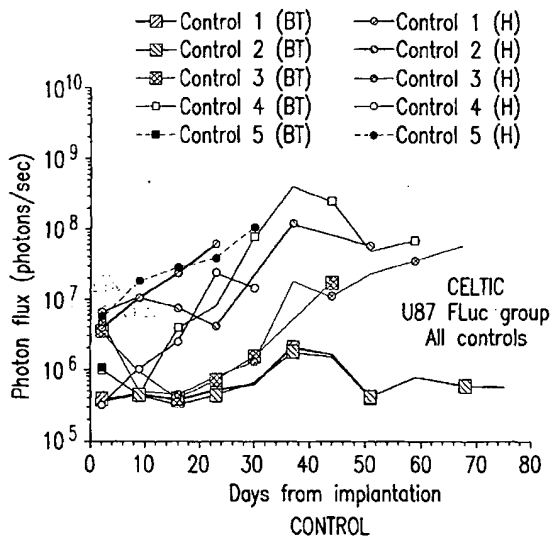


FIG.4A

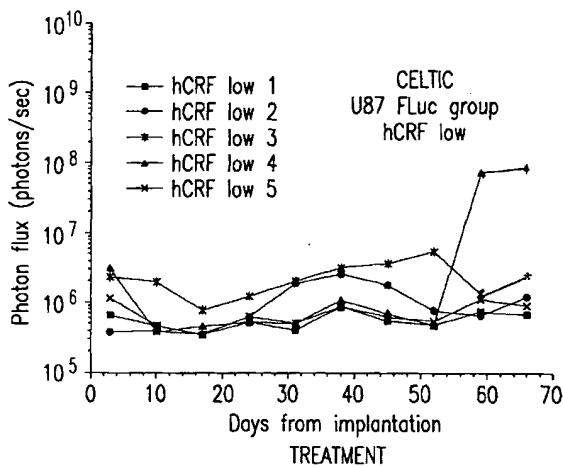


FIG.4B

Handwritten signature

U87 FLuc group DEX high treated

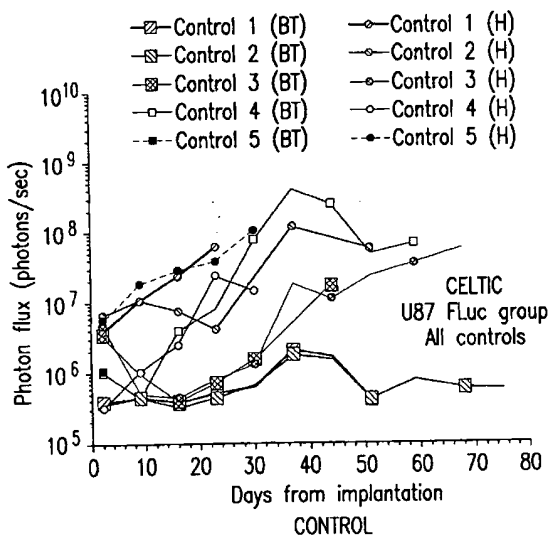


FIG.5A

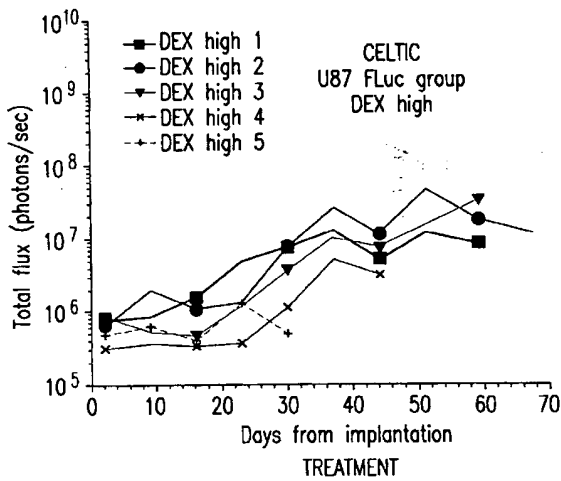


FIG.5B

U87 FLuc group BCNU treated

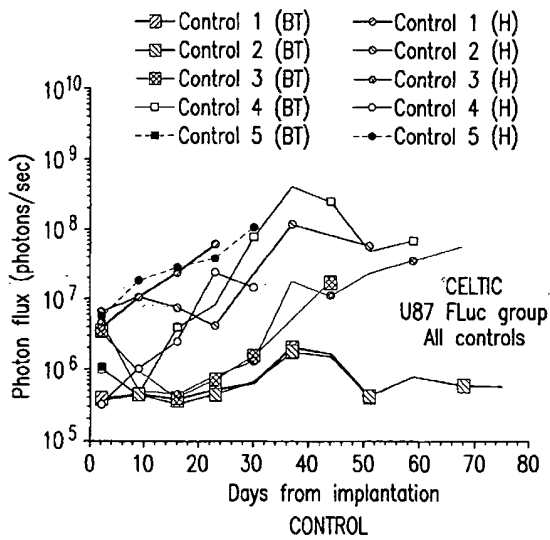


FIG.6A

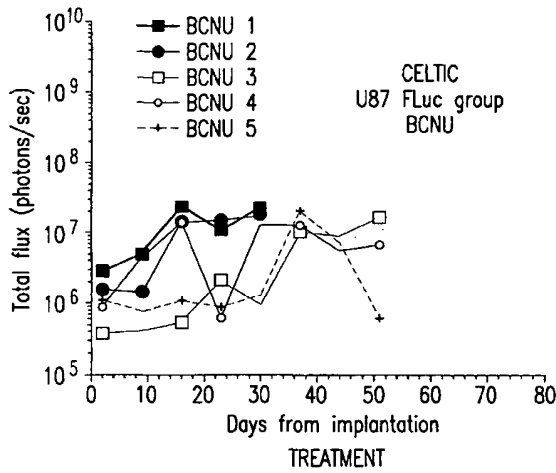


FIG.6B

27

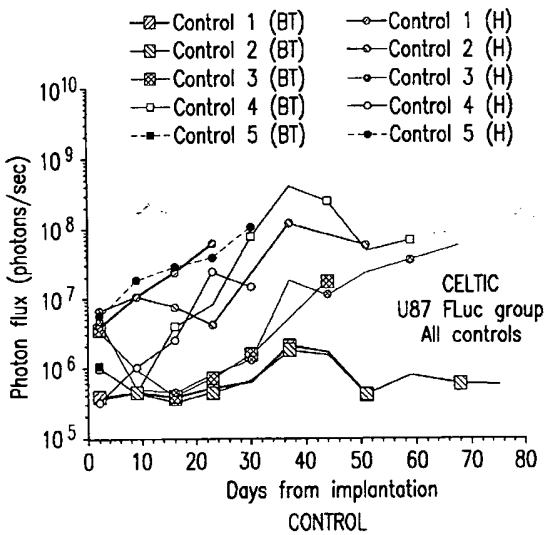


FIG.7A

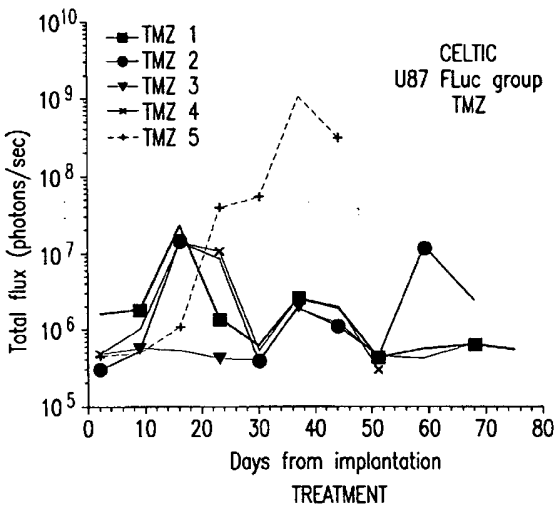


FIG.7B

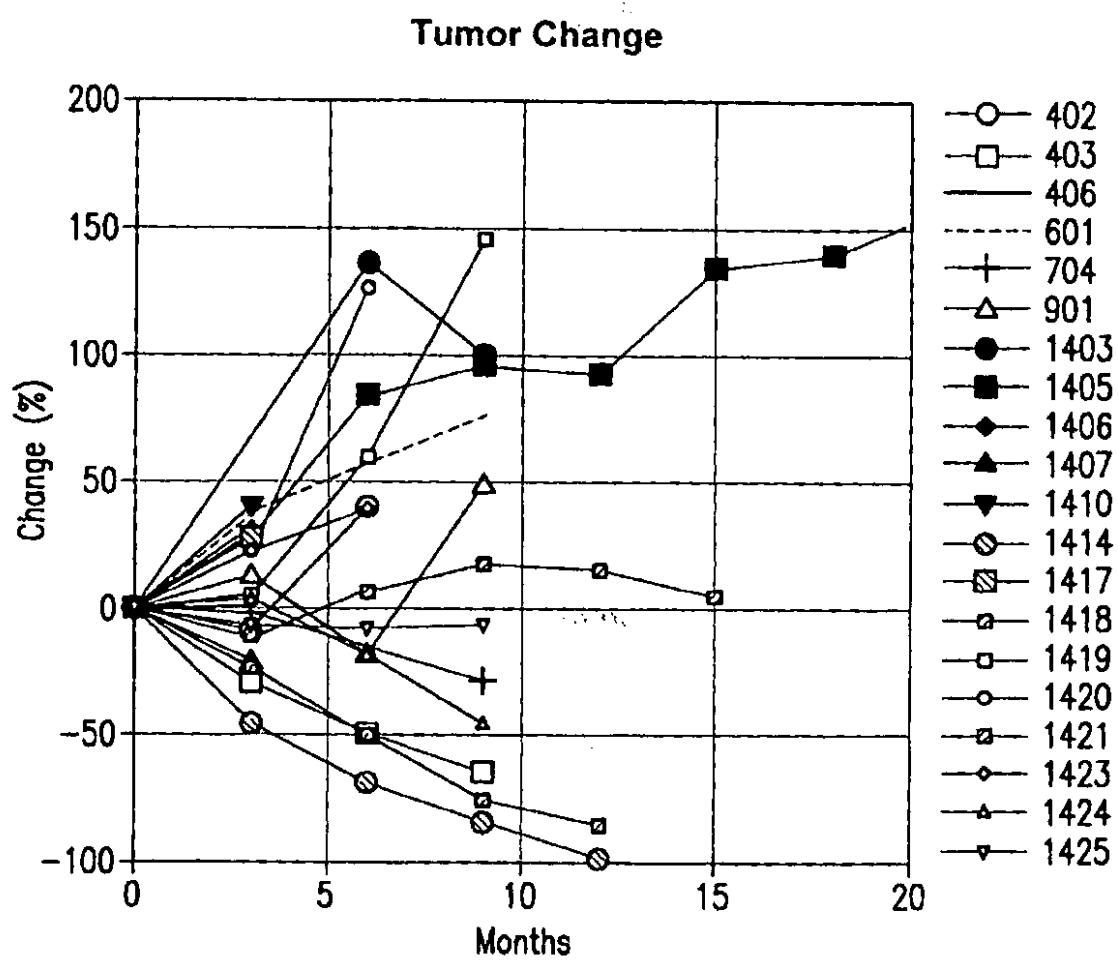
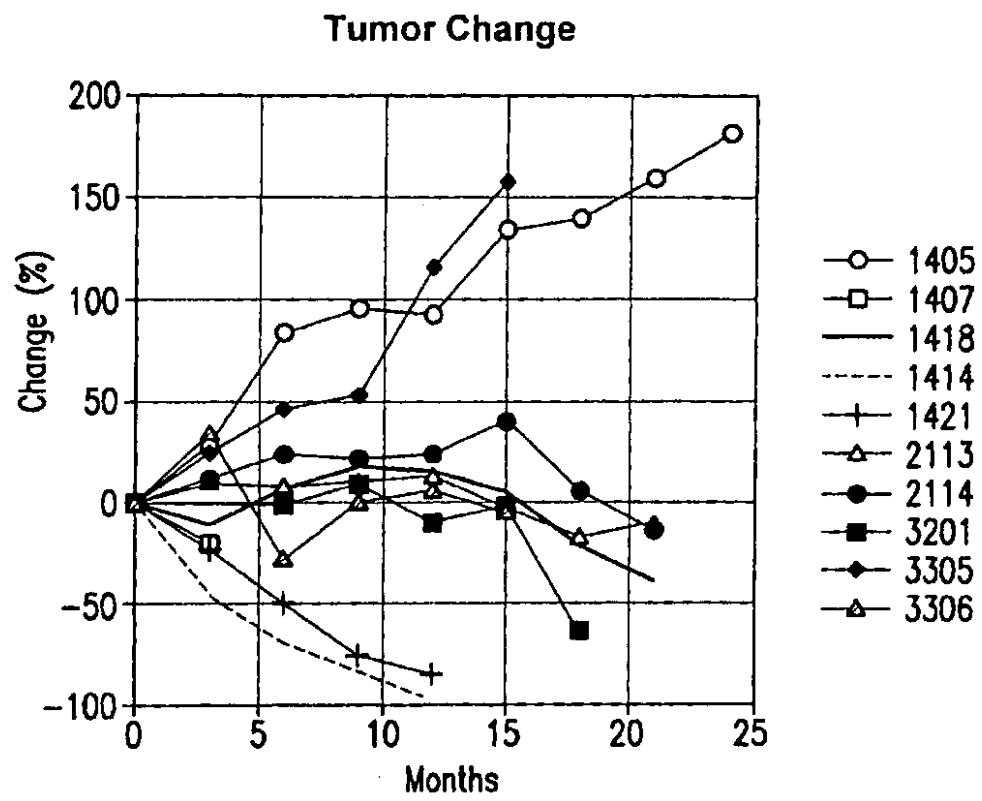


**FIG.8**

**FIG.9**

39

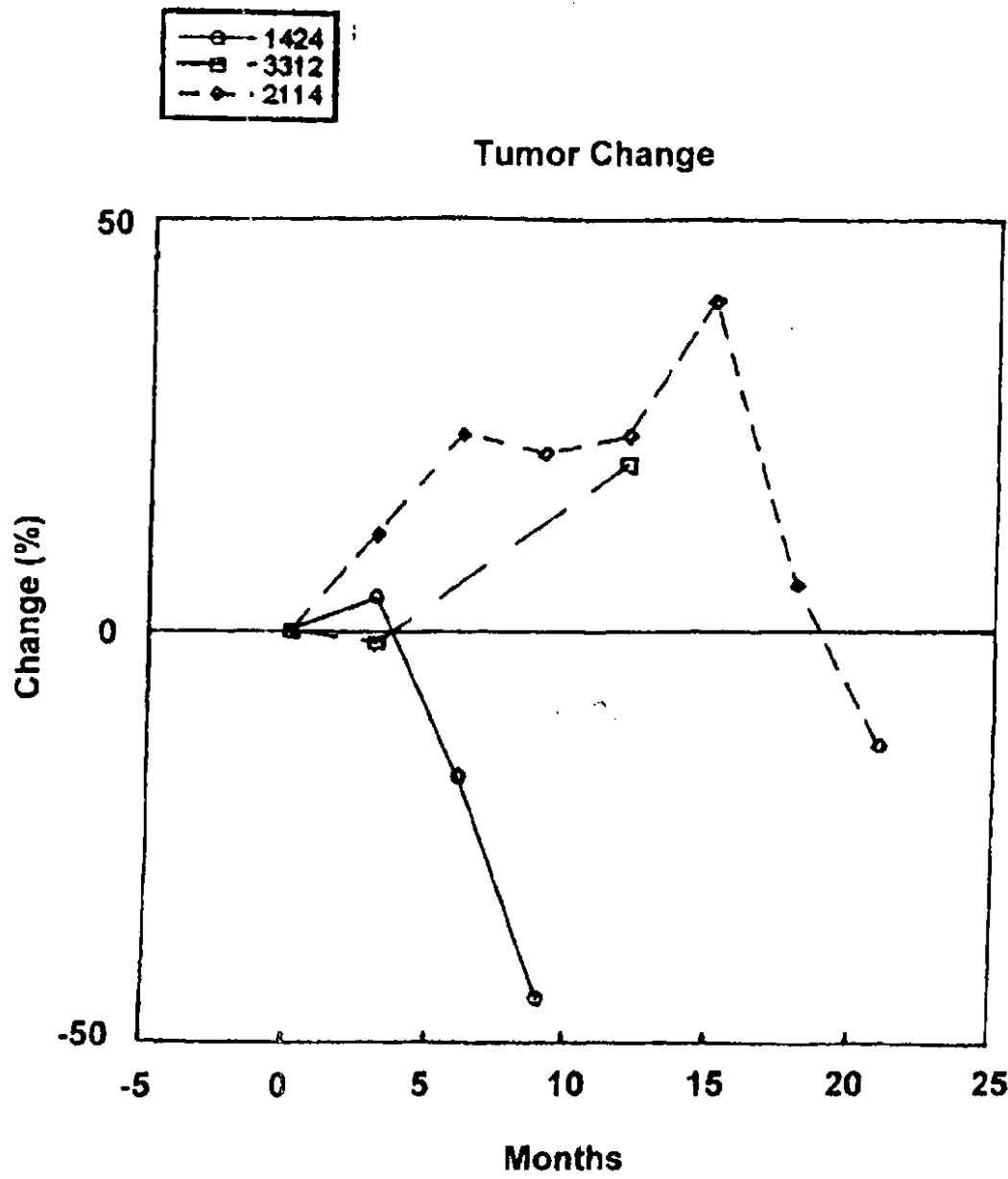


Figure 10

Drugs and Treatment (Colo205-e257)

|     |    | 1 Drug/Testing Agent |         |       |       |             | 2 Drug/Testing Agent |         |       |       |             |
|-----|----|----------------------|---------|-------|-------|-------------|----------------------|---------|-------|-------|-------------|
| Gr. | N  | Agent                | Vehicle | mg/kg | Route | Schedule    | Agent                | Vehicle | mg/kg | Route | Schedule    |
| 1   | 10 | Vehicle              |         | -     | sc    | bid         | -                    | -       | -     | -     | -           |
| 2   | 10 | SB1                  |         | 100*  | sc    | bid         | -                    | -       | -     | -     | -           |
| 3   | 10 | SB1                  |         | 200*  | sc    | bid         | -                    | -       | -     | -     | -           |
| 4   | 10 | bevacizumab          |         | 5     | ip    | biwk to end | -                    | -       | -     | -     | -           |
| 5   | 10 | SB1                  |         | 200*  | sc    | bid         | bevacizumab          |         | 5     | ip    | biwk to end |

\* - µg/kg

Figure 11A

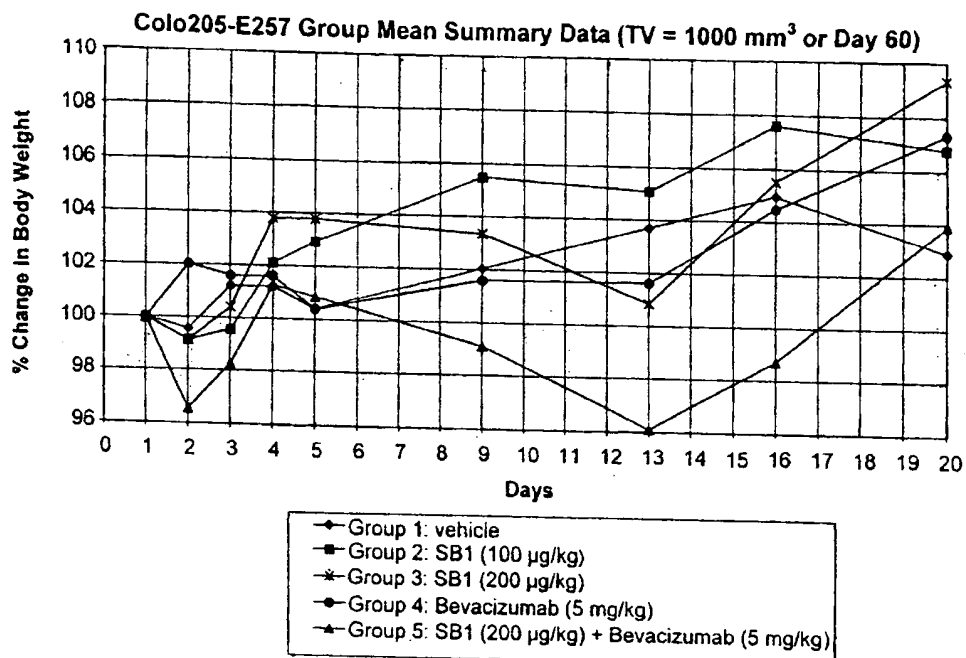


Figure 11B

AP

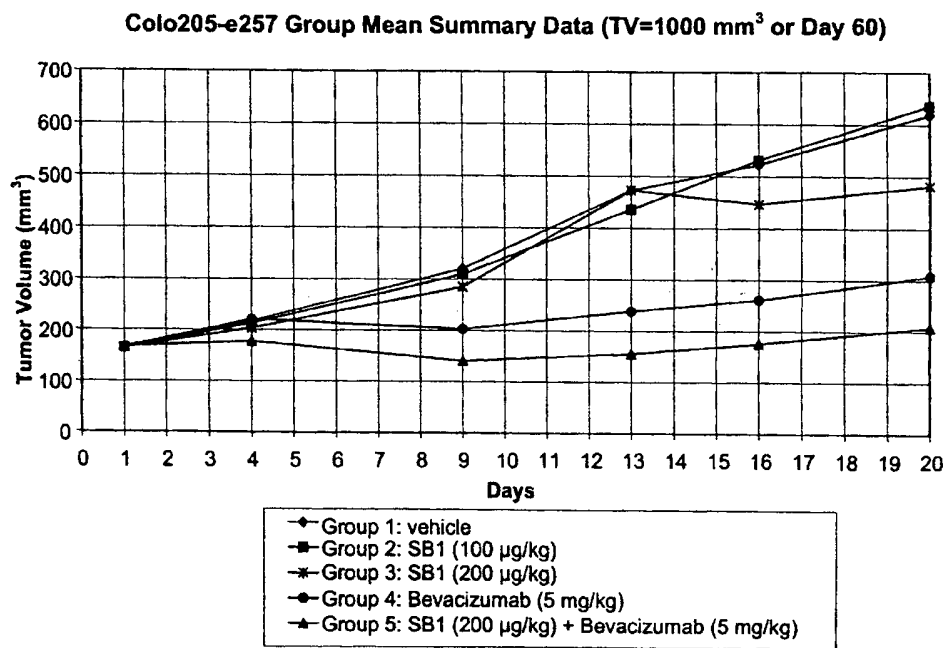


Figure 11C

| Colo205-e257 Response Summary for Day 20 (TV = 1000 mm <sup>3</sup> or Day 60, MTV on day 1 for Group 1: vehicle = 166.75) |    |                     |       |       |             |            |    |       |           |                 |    |    |     |            |    |      |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------|-------|-------|-------------|------------|----|-------|-----------|-----------------|----|----|-----|------------|----|------|-----|
|                                                                                                                            |    | Treatment Regimen 1 |       |       |             | Median TTE | TC | % TGD | Stat Sign | MTV (n), Day 20 | PR | CR | TFS | BW Nadir   | TR | NTRm | NTR |
| Gr.                                                                                                                        | n  | Agent               | mg/kg | Route | Schedule    |            |    |       |           |                 |    |    |     |            |    |      | NTR |
| 1#                                                                                                                         | 10 | Vehicle             | -     | sc    | bid         | 20.        | -- | --    |           | 600(10)         | 0  | 0  | 0   | -0.5%(2)   | 0  | 0    | 0   |
| 2                                                                                                                          | 10 | SB1                 | 100*  | sc    | bid         | 20         | 0  | 0     |           | 527(9)          | 0  | 0  | 0   | -0.6% (2)  | 0  | 0    | 0   |
| 3                                                                                                                          | 10 | SB1                 | 200*  | sc    | bid         | 20         | 0  | 0     |           | 446(8)          | 0  | 0  | 0   | -0.8% (2)  | 1  | 0    | 0   |
| 4                                                                                                                          | 10 | bevacizumab         | 5     | ip    | biwk to end | 20         | 0  | 0     |           | 320(10)         | 0  | 0  | 0   | --         | 0  | 0    | 0   |
| 5                                                                                                                          | 10 | SB1                 | 200*  | sc    | bid         | 20         | 0  | 0     |           | 196(10)         | 0  | 0  | 0   | -3.6% (13) | 0  | 0    | 0   |

|     |    | Treatment Regimen 2 |       |       |             | Median TTE | TC | % TGD | Stat Sign | MTV (n), Day 20 | PR | CR | TFS | BW Nadir   | TR | NTRm | NTR |
|-----|----|---------------------|-------|-------|-------------|------------|----|-------|-----------|-----------------|----|----|-----|------------|----|------|-----|
| Gr. | n  | Agent               | mg/kg | Route | Schedule    |            |    |       |           |                 |    |    |     |            |    |      | NTR |
| 1#  | 10 | -                   | -     | -     | -           | 20.        | -- | --    |           | 600(10)         | 0  | 0  | 0   | -0.5%(2)   | 0  | 0    | 0   |
| 2   | 10 | -                   | -     | -     | -           | 20         | 0  | 0     |           | 527(9)          | 0  | 0  | 0   | -0.6% (2)  | 0  | 0    | 0   |
| 3   | 10 | -                   | -     | -     | -           | 20         | 0  | 0     |           | 446(8)          | 0  | 0  | 0   | -0.8% (2)  | 1  | 0    | 0   |
| 4   | 10 | -                   | -     | -     | -           | 20         | 0  | 0     |           | 320(10)         | 0  | 0  | 0   | --         | 0  | 0    | 0   |
| 5   | 10 | bevacizumab         | 5     | ip    | biwk to end | 20         | 0  | 0     |           | 196(10)         | 0  | 0  | 0   | -3.6% (13) | 0  | 0    | 0   |

# - Control Group  
\* -µg/kg

|            |   |                                                              |          |   |                                                                                                                        |
|------------|---|--------------------------------------------------------------|----------|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Median TTE | - | Median Time to Endpoint                                      | TFS      | - | No. of Tumor Free Survivors                                                                                            |
| Stat Sign  | - | Statistical Significance                                     | BW Nadir | - | Lowest Mean Body Weight for Group (based on at least half of the remaining animals, expressed as % of initial mean BW) |
| MTV (n)    | - | Median Tumor Volume (number of animals used for calculation) | TR       | - | No. of Treatment-related Deaths                                                                                        |
| PR         | - | No. of Partial Regressions                                   | NTRm     | - | No. of Non-treatment-related Deaths, due to Metastasis                                                                 |
| CR         | - | No. of Complete Regressions                                  | NTR      | - | No. of Non-treatment-related Deaths, due to Accident/Unknown Etiology                                                  |

Figure 11D

41

Drugs and Treatment (H1299-e271)

|     |    | 1 Drug/Testing Agent |         |       |       |             | 2 Drug/Testing Agent |         |       |       |             |
|-----|----|----------------------|---------|-------|-------|-------------|----------------------|---------|-------|-------|-------------|
| Gr. | N  | Agent                | Vehicle | mg/kg | Route | Schedule    | Agent                | Vehicle | mg/kg | Route | Schedule    |
| 1   | 10 | Vehicle              |         | -     | sc    | bid         | -                    | -       | -     | -     | -           |
| 2   | 10 | SBI                  |         | 100*  | sc    | bid         | -                    | -       | -     | -     | -           |
| 3   | 10 | SBI                  |         | 200*  | sc    | bid         | -                    | -       | -     | -     | -           |
| 4   | 10 | bevacizumab          |         | 5     | ip    | biwk to end | -                    | -       | -     | -     | -           |
| 5   | 10 | SBI                  |         | 200*  | sc    | bid         | bevacizumab          |         | 5     | ip    | biwk to end |

\* - µg/kg

Figure 12A

42

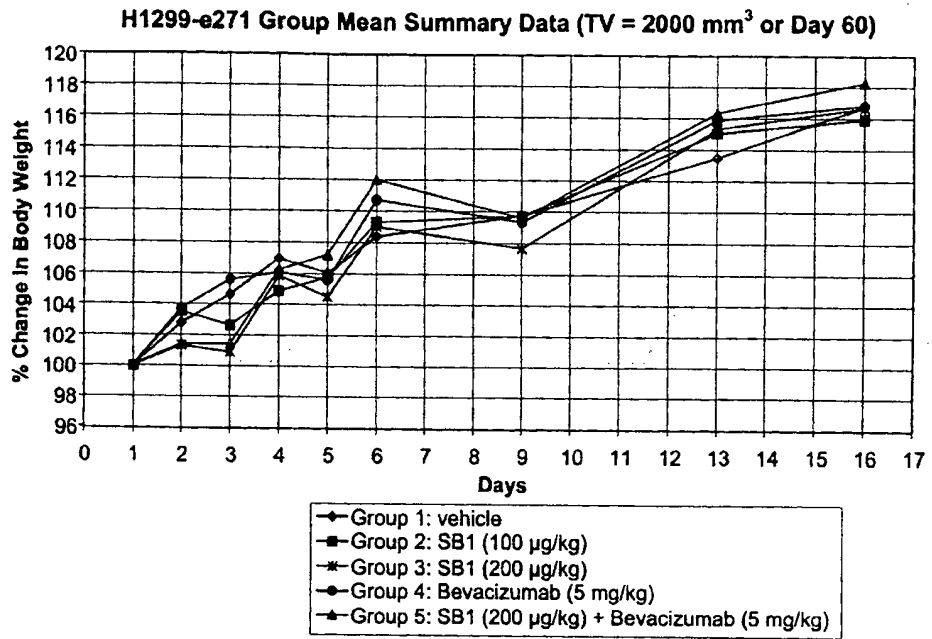
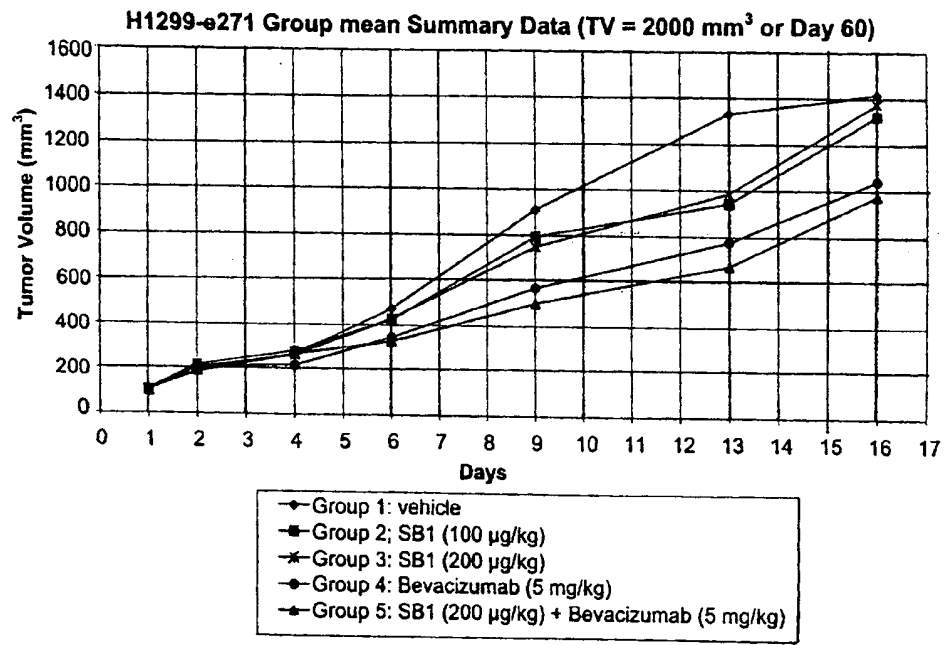


Figure 12B



H1299-e271 Response Summary for Day 20 (TV = 2000 mm<sup>3</sup> or Day 60, MTV on day 1 for Group 1: vehicle = 100)

|     |    | Treatment Regimen 1 |       |       |             | Median TTE | TC | % TGD | Stat Sign | MTV (n), Day 20 | PR | CR | TFS | BW Nadir   | TR | NTRm | NTR |
|-----|----|---------------------|-------|-------|-------------|------------|----|-------|-----------|-----------------|----|----|-----|------------|----|------|-----|
| Gr. | n  | Agent               | mg/kg | Route | Schedule    |            |    |       |           |                 |    |    |     |            |    |      | NTR |
| 1#  | 10 | Vehicle             | -     | sc    | bid         | 20.        | -- | -     |           | 1324(6)         | 0  | 0  | 0   | -0.5%(2)   | 0  | 0    | 0   |
| 2   | 10 | SB1                 | 100*  | sc    | bid         | 20         | 0  | 0     |           | 1183(9)         | 0  | 0  | 0   | -0.6% (2)  | 0  | 0    | 0   |
| 3   | 10 | SB1                 | 200*  | sc    | bid         | 20         | 0  | 0     |           | 1080(6)         | 0  | 0  | 0   | -0.8% (2)  | 1  | 0    | 0   |
| 4   | 10 | bevacizumab         | 5     | ip    | biwk to end | 20         | 0  | 0     |           | 1044(10)        | 0  | 0  | 0   | --         | 0  | 0    | 0   |
| 5   | 10 | SB1                 | 200*  | sc    | bid         | 20         | 0  | 0     |           | 650(8)          | 0  | 0  | 0   | -3.6% (13) | 0  | 0    | 0   |

|     |    | Treatment Regimen 2 |       |       |             | Median TTE | TC | % TGD | Stat Sign | MTV (n), Day 20 | PR | CR | TFS | BW Nadir   | TR | NTRm | NTR |
|-----|----|---------------------|-------|-------|-------------|------------|----|-------|-----------|-----------------|----|----|-----|------------|----|------|-----|
| Gr. | n  | Agent               | mg/kg | Route | Schedule    |            |    |       |           |                 |    |    |     |            |    |      | NTR |
| 1#  | 10 | -                   | -     | -     | -           | 20.        | -- | -     |           | 1324(6)         | 0  | 0  | 0   | -0.5%(2)   | 0  | 0    | 0   |
| 2   | 10 | -                   | -     | -     | -           | 20         | 0  | 0     |           | 1183(9)         | 0  | 0  | 0   | -0.6% (2)  | 0  | 0    | 0   |
| 3   | 10 | -                   | -     | -     | -           | 20         | 0  | 0     |           | 1080(6)         | 0  | 0  | 0   | -0.8% (2)  | 1  | 0    | 0   |
| 4   | 10 | -                   | -     | -     | -           | 20         | 0  | 0     |           | 1044(10)        | 0  | 0  | 0   | --         | 0  | 0    | 0   |
| 5   | 10 | bevacizumab         | 5     | ip    | biwk to end | 20         | 0  | 0     |           | 650(8)          | 0  | 0  | 0   | -3.6% (13) | 0  | 0    | 0   |

# - Control Group  
\* - µg/kg

|            |   |                                                              |          |   |                                                                                                                        |
|------------|---|--------------------------------------------------------------|----------|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Median TTE | - | Median Time to Endpoint                                      | TFS      | - | No. of Tumor Free Survivors                                                                                            |
| Stat Sign  | - | Statistical Significance                                     | BW Nadir | - | Lowest Mean Body Weight for Group (based on at least half of the remaining animals, expressed as % of initial mean BW) |
| MTV (n)    | - | Median Tumor Volume (number of animals used for calculation) | TR       | - | No. of Treatment-related Deaths                                                                                        |
| PR         | - | No. of Partial Regressions                                   | NTRm     | - | No. of Non-treatment-related Deaths, due to Metastasis                                                                 |
| CR         | - | No. of Complete Regressions                                  | NTR      | - | No. of Non-treatment-related Deaths, due to Accident/Unknown Etiology                                                  |

Figure 12D

WO 2010/149357

18/22

PCT/EP2010/003781

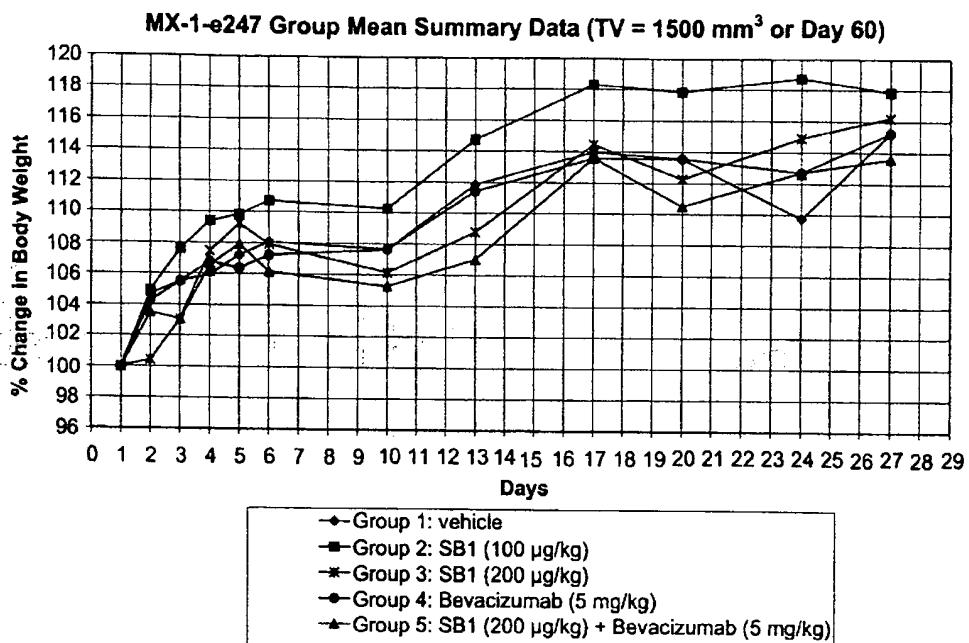
23

Drugs and Treatment (MX-1-e247)

|     |    | 1 Drug/Testing Agent |         |       |       |             | 2 Drug/Testing Agent |         |       |       |             |
|-----|----|----------------------|---------|-------|-------|-------------|----------------------|---------|-------|-------|-------------|
| Gr. | N  | Agent                | Vehicle | mg/kg | Route | Schedule    | Agent                | Vehicle | mg/kg | Route | Schedule    |
| 1   | 10 | Vehicle              |         | -     | sc    | bid         | -                    | -       | -     | -     | -           |
| 2   | 10 | SB1                  |         | 100*  | sc    | bid         | -                    | -       | -     | -     | -           |
| 3   | 10 | SB1                  |         | 200*  | sc    | bid         | -                    | -       | -     | -     | -           |
| 4   | 10 | bevacizumab          |         | 5     | ip    | biwk to end | -                    | -       | -     | -     | -           |
| 5   | 10 | SB1                  |         | 200*  | sc    | bid         | bevacizumab          |         | 5     | ip    | biwk to end |

\* - µg/kg

Figure 13A



*Handwritten signature*

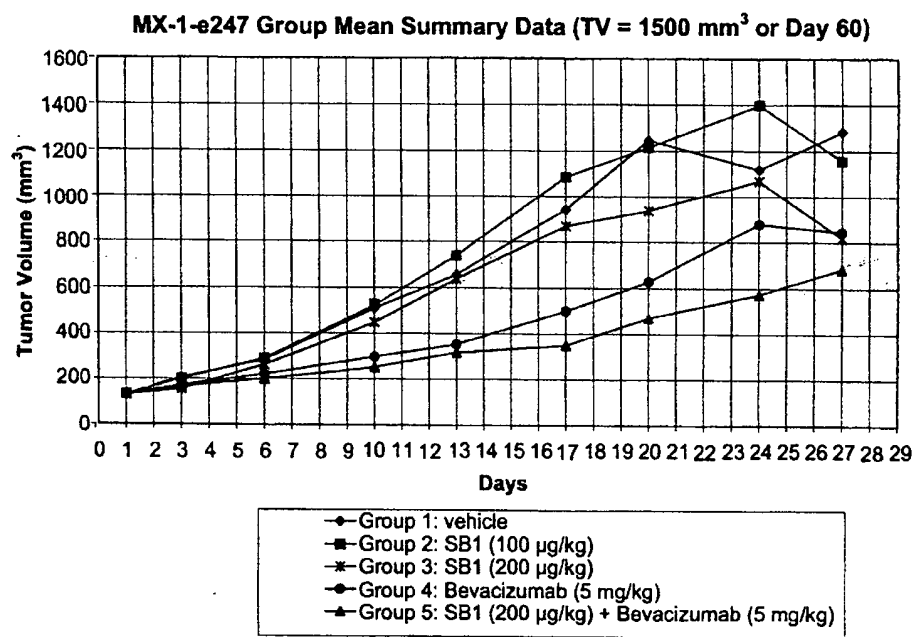


Figure 13C

AS

MX-1-e247 Response Summary for Day 27 (TV = 1500 mm<sup>3</sup> or Day 60, MTV on day 1 for Group 1: vehicle = 126)

| Treatment Regimen 1 |    |             |       |       | Median TTE  | TC   | % TGD | Stat Sign | MTV (n), Day 20 | PR | CR | TFS | BW Nadir  | TR | NTRm | NTR |
|---------------------|----|-------------|-------|-------|-------------|------|-------|-----------|-----------------|----|----|-----|-----------|----|------|-----|
| Gr.                 | n  | Agent       | mg/kg | Route | Schedule    |      |       |           |                 |    |    |     |           |    |      |     |
| 1#                  | 10 | Vehicle     | -     | sc    | bid         | 19.8 | --    | --        | 1166(10)        | 0  | 0  | 0   | -0.5%(2)  | 0  | 0    | 0   |
| 2                   | 10 | SB1         | 100*  | sc    | bid         | 23   | 3.2   | 16        | 1437(3)         | 0  | 0  | 0   | -0.6%(2)  | 0  | 0    | 0   |
| 3                   | 10 | SB1         | 200*  | sc    | bid         | 27   | 3.2   | 36        | 847(5)          | 0  | 0  | 0   | -0.8%(2)  | 1  | 0    | 0   |
| 4                   | 10 | bevacizumab | 5     | ip    | biwk to end | 27   | 3.2   | 36        | 756(6)          | 0  | 0  | 0   | --        | 0  | 0    | 0   |
| 5                   | 10 | SB1         | 200*  | sc    | bid         | 27   | 3.2   | 36        | 405(7)          | 0  | 0  | 0   | -3.6%(13) | 0  | 0    | 0   |

| Treatment Regimen 2 |    |             |       |       | Median TTE  | TC   | % TGD | Stat Sign | MTV (n), Day 20 | PR | CR | TFS | BW Nadir  | TR | NTRm | NTR |
|---------------------|----|-------------|-------|-------|-------------|------|-------|-----------|-----------------|----|----|-----|-----------|----|------|-----|
| Gr.                 | n  | Agent       | mg/kg | Route | Schedule    |      |       |           |                 |    |    |     |           |    |      |     |
| 1#                  | 10 | -           | -     | -     | -           | 19.8 | --    | --        | 1166(10)        | 0  | 0  | 0   | -0.5%(2)  | 0  | 0    | 0   |
| 2                   | 10 | -           | -     | -     | -           | 23   | 3.2   | 16        | 1437(3)         | 0  | 0  | 0   | -0.6%(2)  | 0  | 0    | 0   |
| 3                   | 10 | -           | -     | -     | -           | 27   | 3.2   | 36        | 847(5)          | 0  | 0  | 0   | -0.8%(2)  | 1  | 0    | 0   |
| 4                   | 10 | -           | -     | -     | -           | 27   | 3.2   | 36        | 756(6)          | 0  | 0  | 0   | --        | 0  | 0    | 0   |
| 5                   | 10 | bevacizumab | 5     | ip    | biwk to end | 27   | 3.2   | 36        | 405(7)          | 0  | 0  | 0   | -3.6%(13) | 0  | 0    | 0   |

\* - Control Group  
\* -µg/kg

|            |   |                                                              |          |   |                                                                                                                        |
|------------|---|--------------------------------------------------------------|----------|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Median TTE | - | Median Time to Endpoint                                      | TFS      | - | No. of Tumor Free Survivors                                                                                            |
| Stat Sign  | - | Statistical Significance                                     | BW Nadir | - | Lowest Mean Body Weight for Group (based on at least half of the remaining animals, expressed as % of initial mean BW) |
| MTV (n)    | - | Median Tumor Volume (number of animals used for calculation) | TR       | - | No. of Treatment-related Deaths                                                                                        |
| PR         | - | No. of Partial Regressions                                   | NTRm     | - | No. of Non-treatment-related Deaths, due to Metastasis                                                                 |
| CR         | - | No. of Complete Regressions                                  | NTR      | - | No. of Non-treatment-related Deaths, due to Accident/Unknown Etiology                                                  |

Figure 13D

46

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)  
(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau

(43) International Publication Date  
29 December 2010 (29.12.2010)



(10) International Publication Number  
**WO 2010/149357 A3**

- (51) International Patent Classification:  
*A61K 38/22* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
- (21) International Application Number:  
PCT/EP2010/003781
- (22) International Filing Date:  
24 June 2010 (24.06.2010)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:  
61/220,055 24 June 2009 (24.06.2009) US
- (72) Inventor; and  
(71) Applicant : EVANS-FREKE, Stephen [IE/US]; P.O.  
Box 270, St. Thomas, Virgin Islands 00804 (US).
- (74) Agent: WEBER, Martin; Jones Day, Prinzregenten-  
strasse 11, 80538 München (DE).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,  
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,  
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,  
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,

KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,  
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,  
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,  
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,  
ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,  
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,  
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK,  
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))  
— before the expiration of the time limit for amending the  
claims and to be republished in the event of receipt of  
amendments (Rule 48.2(h))

- (88) Date of publication of the international search report:  
16 June 2011

(54) Title: METHODS OF USING CORTICOTROPIN-RELEASING FACTOR FOR THE TREATMENT OF CANCER

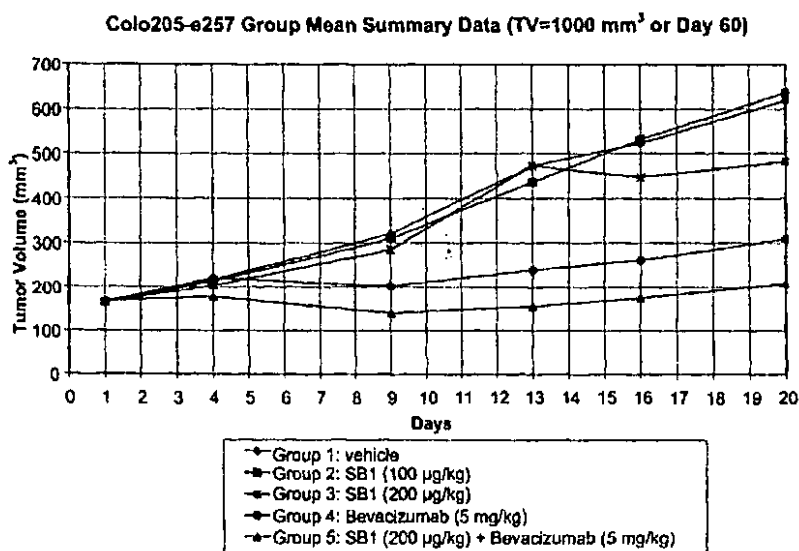


Figure 11C

(57) Abstract: Provided herein is are methods of treating cancer in a human by administering CRF, optionally in combination with a second agent, such as an angiogenesis inhibitor.

WO 2010/149357 A3

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2010/003781

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. A61K38/22 A61P35/00  
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, INSPEC, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Relevant to claim No. |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y         | RYAN ROBERT P ET AL: "Corticotropin<br>acetate exhibits preclinical antitumor<br>activity against the human glioma U87<br>xenograft",<br>PROCEEDINGS OF THE ANNUAL MEETING OF THE<br>AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH,<br>AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH,<br>US,<br>vol. 50, 22 April 2009 (2009-04-22), pages<br>563-564, XP008135558,<br>ISSN: 0197-016X<br>abstract<br><br>-----<br>-/-- | 1-47                  |



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 April 2011

Date of mailing of the international search report

03/05/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Orlando, Michele

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2010/003781

27

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Relevant to claim No. |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y         | REUBI JEAN CLAUDE ET AL: "Expression of CRF1 and CRF2 receptors in human cancers", JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM, THE ENDOCRINE SOCIETY, US, vol. 88, no. 7, 1 July 2003 (2003-07-01), pages 3312-3320, XP009128682, ISSN: 0021-972X, DOI: DOI:10.1210/JC.2002-021853 the whole document page 3319, column 1<br>-----                                     | 1-47                  |
| Y         | BALE TRACY L ET AL: "A new role for corticotropin-releasing factor receptor-2: suppression of vascularization.", TRENDS IN CARDIOVASCULAR MEDICINE FEB 2003 LNKD- PUBMED:12586442, vol. 13, no. 2, February 2003 (2003-02), pages 68-71, XP002633376, ISSN: 1050-1738 the whole document page 70, column 3, paragraph 3<br>-----                                             | 1-47                  |
| Y         | BALE TRACY L ET AL: "Corticotropin-releasing factor receptor 2 is a tonic suppressor of vascularization", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, vol. 99, no. 11, 28 May 2002 (2002-05-28), pages 7734-7739, XP002633377, ISSN: 0027-8424 the whole document page 7739<br>-----                                                    | 1-47                  |
| Y         | BARTSCH ET AL: "Combined Antiangiogenic Therapy is Superior to Single Inhibitors in a Model of Renal Cell Carcinoma", JOURNAL OF UROLOGY, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, BALTIMORE, MD, US, vol. 179, no. 1, 19 November 2007 (2007-11-19), pages 326-332, XP022384134, ISSN: 0022-5347, DOI: DOI:10.1016/J.JURO.2007.08.086 the whole document page 330 - page 331<br>----- | 1-47                  |
| X,P       | WO 2009/134396 A2 (NEUTRON ROW; EVANS-FREKE STEPHEN [US]) 5 November 2009 (2009-11-05) the whole document paragraphs [0075], [0079]<br>-----                                                                                                                                                                                                                                 | 1-47                  |
|           | -/--                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                       |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2010/003781

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Relevant to claim No. |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X,P       | WO 2010/057962 A2 (NEUTRON LTD; HENRY WILLIAM [GB]) 27 May 2010 (2010-05-27)<br>the whole document<br>paragraphs [0128], [0131]<br>-----                                                                                                                                                                                                                           | 1-47                  |
| A         | HSU JERRY Y ET AL: "Monoclonal antibodies targeting vascular endothelial growth factor: current status and future challenges in cancer therapy",<br>BIODRUGS: CLINICAL IMMUNOTHERAPEUTICS, BIOPHARMACEUTICALS AND GENE THERAPY, ADIS INTERNATIONAL, FR,<br>vol. 23, no. 5,<br>1 January 2009 (2009-01-01), pages 289-304, XP009129983,<br>ISSN: 1173-8804<br>----- | 1-47                  |
| A         | JAIN R K ET AL: "Angiogenesis in brain tumours",<br>NATURE REVIEWS NEUROSCIENCE,,<br>vol. 8, no. 8, 1 January 2007 (2007-01-01)<br>, pages 610-622, XP008135550,<br>ISSN: 1471-003X<br>-----                                                                                                                                                                       | 1-47                  |

28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No  
PCT/EP2010/003781

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 2009134396                             | A2                  | 05-11-2009                 |                     |
|                                           |                     | AU 2009241813 A1           | 05-11-2009          |
|                                           |                     | CA 2722426 A1              | 05-11-2009          |
|                                           |                     | EP 2259793 A2              | 15-12-2010          |
|                                           |                     | US 2010113341 A1           | 06-05-2010          |
| -----                                     |                     |                            |                     |
| WO 2010057962                             | A2                  | 27-05-2010                 | NONE                |
| -----                                     |                     |                            |                     |

**PROCEDIMIENTOS DE USO DEL FACTOR LIBERADOR DE  
CORTICOTROPINA PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER**

**1. PRIORIDAD**

Esta solicitud reivindica la protección conferida por la Solicitud  
5 Provisional de Estados Unidos nº 61/220.055, presentada el 24 de junio de  
2009, incorporada en el presente documento por referencia en su totalidad.

**2. CAMPO**

En el presente documento se proporcionan procedimientos para el uso  
del factor de liberación de corticotropina (CRF) para el tratamiento de cáncer.

10 **3. ANTECEDENTES**

Existen muchas composiciones conocidas en la técnica para el  
tratamiento de cáncer.

**4. SUMARIO DE LA DESCRIPCIÓN**

Los solicitantes han determinado que el CRF solo puede tener  
15 sorprendentemente un efecto beneficioso para el tratamiento de tumores. Los  
usos anteriores de CRF incluyen un estudio que examina el uso de CRF como  
un adyuvante a dexametasona para reducir el edema cerebral. El estudio  
concluyó que "el tratamiento de acetato de [c]ortico-relina estaba asociado a la  
exposición reducida a dexametasona y mejora en los efectos secundarios  
20 relacionados con esteroides en pacientes [con] edema peritumoral." (Mechtler  
*et al.*, 11º Annual Meeting of the Society For Neuro-Oncology (SNO) Orlando,  
Florida, 15 - 19 de noviembre de 2006 y Mechtler *et al.* 43rd Annual Meeting of  
the American Society of Clinical Oncology (ASCO), Chicago, Illinois, 1 - 5 de  
junio de 2007). A diferencia de los usos anteriores del CRF, los Solicitantes han  
25 encontrado que el CRF solo puede evitar el desarrollo o crecimiento de tumor y

puede incluso reducir el tamaño de un tumor. En particular, los solicitantes encontraron que los pacientes tratados con CRF solo no solamente mantenían el tamaño del tumor, sino también mostraban reducción del tamaño de tumores cerebrales, mostraban tasas de supervivencia prolongadas. Los solicitantes  
5 también encontraron que los pacientes con tumores metastásicos eran particularmente sensibles al tratamiento con CRF. Los solicitantes también han encontrado que el CRF, cuando se usa en combinación con uno o más agentes, tal como un inhibidor de angiogénesis, tal como bevacizumab (Avastin®) o malato de sunitinib (Sutent®), es eficaz en la prevención del  
10 desarrollo o crecimiento de un tumor y puede incluso reducir el tamaño de un tumor.

De este modo, en un primer aspecto, se proporcionan en el presente documento procedimientos para tratar o gestionar cáncer mediante la administración de CRF a un sujeto humano. Como se usa en el presente  
15 documento, el término "cáncer" se refiere a una neoplasia o tumor que procede de células de crecimiento no controlado anormal. Los ejemplos no limitantes incluyen cánceres descritos en la sección 4, *infra*. El término "cáncer" abarca una enfermedad que implica tanto células de cáncer premalignas como malignas. En algunas realizaciones, cáncer se refiere a un crecimiento  
20 excesivo localizado de células que no se extienden sobre otras partes de un sujeto, *por ejemplo*, un tumor benigno o maligno tumor. Como se usa en el presente documento "sujeto" es un ser humano, tal como un paciente. En realizaciones, cáncer se refiere a un tumor maligno que ha invadido y destruido estructuras corporales cercanas y se extiende a sitios distantes. Como se usa  
25 en el presente documento, los términos "tratar", "tratando" o "tratamiento de"

significa que la gravedad de una afección del sujeto se reduce o al menos mejora parcialmente o mejora y / o que se logra algo de alivio, mitigación o disminución en al menos un síntoma clínico y / o existe una inhibición o retraso en la progresión de la afección y / o retraso en la progresión de la enfermedad o dolencia. Como se usa en el presente documento y a no ser que se indique otra cosa, el término "gestión" abarca la prevención de la recurrencia de la enfermedad o trastorno particular en un paciente que había sufrido de él, alargando el tiempo que un paciente que ha sufrido la enfermedad o trastorno permanece en remisión, reduciendo las tasas de mortalidad de los pacientes, y / o manteniendo una reducción de la gravedad o anulación de un síntoma asociado a la enfermedad o afección que se dirige.

En un aspecto relacionado, los procedimientos de la descripción se pueden usar para evitar la progresión del tumor. Como se usa en el presente documento y a no ser que se indique otra cosa, el término "progresión del tumor" abarca crecimiento de tumor continuado, un incremento del tamaño o volumen del, y / o formación de metástasis. Como se usa en el presente documento y a no ser que se indique otra cosa, el término "prevención de la progresión del tumor" y cualesquiera equivalentes gramaticales del mismo significa que el crecimiento del tumor está inhibido, detenido o invertido, que el tamaño o volumen del tumor permanece el mismo o disminuye, y / o que no se forman metástasis adicionales del tumor en otras partes del cuerpo. El término además también puede incluir el significado de alargar el tiempo que un paciente que había sufrido un tumor permanece en remisión, reduciendo las tasas de mortalidad de los pacientes con tumor, evitando el empeoramiento de de un síntoma asociado al tumor, y / o manteniendo una reducción en la

gravedad o anulando un asociado al tumor.

En un aspecto, en el presente documento se proporciona un procedimiento para evitar la progresión de un tumor en un ser humano, mediante la administración durante más de tres días de una composición que comprende CRF a una dosis diaria total no inferior que aproximadamente 1 mg, a un ser humano diagnosticado o que potencialmente tiene el tumor. En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un procedimiento para evitar la progresión del tumor en un ser humano mediante la administración durante más de tres días de una composición que comprende CRF, en el que el CRF se administra a una dosis eficaz para inhibir la progresión del tumor, a un ser humano diagnosticado o que potencialmente tiene el tumor. Como se usa en el presente documento y a no ser que se indique otra cosa la expresión "un ser humano diagnosticado con un tumor" se refiere a un ser humano en el que un crecimiento neoplásico de un tejido que puede ser o bien benigno o maligno existe y / o se ha detectado. En algunas realizaciones, la expresión se refiere a un paciente de cáncer. Como se usa en el presente documento y a no ser que se indique otra cosa el término "un ser humano que potencialmente tiene un tumor" se refiere a un ser humano que muestra síntomas o crecimiento de tumor anormal que están asociados a un tumor, en tal ser humano el tumor se puede haber detectado o un médico tiene creencia razonable de que el tumor existe basado en la presentación clínica.

En otro aspecto, la invención presenta un procedimiento de prevención de la progresión del tumor en un ser humano mediante la administración de una composición que comprende CRF a un ser humano que tiene enfermedad metastásica, o composiciones que comprenden CFR para uso en el tratamiento

de enfermedad metastásica en un ser humano. En otro aspecto, la invención presenta un procedimiento de prevención profiláctica del desarrollo de metástasis en un ser humano mediante la administración de una composición que comprende CRF a un ser humano, o composiciones que comprenden CFR  
5 en la prevención profiláctica del desarrollo de metástasis en un ser humano.

Además, en el presente documento se proporciona una pauta de tratamiento para la prevención de la progresión del tumor en un ser humano, mediante la administración durante más de tres días, de una composición que comprende CRF, a un ser humano que potencialmente tiene el tumor; y  
10 controlar la progresión del tumor en el ser humano. En otra realización, en el presente documento se proporciona una composición o kit que comprende CRF para uso en la prevención de la progresión del tumor en un ser humano preparado para ser administrado durante más de tres días. Como se usa en el presente documento y a no ser que se indique otra cosa, el término "controlar"  
15 se refiere a procedimientos que se pueden usar para determinar el crecimiento de tumor, un incremento en tamaño o volumen de tumor, y / o formación de metástasis. Estos procedimientos comprenden tecnologías de formación de imágenes incluyendo radiografía de rayos X, tomografía por ordenador, y formación de imágenes por resonancia magnética (MRI); la detección de  
20 biomarcadores; procedimientos de biopsia; y cualquier otro procedimiento conocida por los expertos en la técnica, que se pueden usar para determinar el crecimiento de tumor, un incremento en tamaño o volumen de tumor, y / o formación de metástasis.

En otro aspecto, la invención presenta un procedimiento para tratar  
25 tumores malignos en seres humanos que comprende la administración de CRF

de manera que la actividad biológica del tumor se altera, o composiciones que comprenden CRF para uso en el tratamiento de tumores malignos en un ser humano en el que la actividad biológica del tumor está alterada. Ejemplos de la actividad biológica del tumor que se puede alterar de acuerdo con la invención

5 incluyen, pero no se limitan a, producción de hormonas, estimulación de angiogénesis, crecimiento de tumor, actividad metabólica, producción de citocinas, inmunogenicidad, estimulación de acumulación de fluidos localizada, alteración de la matriz extracelular, incluyendo cartílago, velocidad de la división celular, producción de toxinas y otras moléculas citotóxicas, y

10 alteración de apoptosis.

De acuerdo con cualquiera de los procedimientos proporcionados en el presente documento, el CRF se puede administrar durante un periodo de tiempo que excede de tres días, tal como durante cinco días o más, durante siete a catorce días o más, durante dos o tres semanas o más, o durante un

15 año o más. De acuerdo con cualesquiera de las composiciones o usos proporcionados en el presente documento, el CRF se puede preparar para ser administrado durante un periodo de tiempo que excede de tres días, tal como durante cinco días o más, durante siete a catorce días o más, durante dos o tres semanas o más, o durante un año o más.

20 De acuerdo con la descripción, el CRF se puede preparar para ser administrado de manera continua durante ese tiempo o se puede preparar para ser administrado intermitentemente durante ese tiempo. El CRF se puede preparar para ser administrado en forma de una monodosis (*por ejemplo*, una única inyección en embolada) o intermitentemente mediante múltiples

25 inyecciones o infusiones. De manera alternativa, la dosis de CRF se puede

preparar para ser administrado durante un periodo de tiempo (*por ejemplo*, infusión continua).

La administración del CRF se puede continuar o repetir hasta que el paciente experimente enfermedad estable o regresión, o hasta que el paciente experimente progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

El CRF se puede preparar para ser administrado o bien por vía subcutánea o intravenosa. En una realización, el CRF está preparado para ser administrado por vía intravenosa. En algunas realizaciones, el CRF está preparado para ser administrado mediante infusión intravenosa a una velocidad de 0,01  $\mu\text{g/kg/hr}$  a 40  $\mu\text{g/kg/hr}$ ; 0,05  $\mu\text{g/kg/hr}$  a 30  $\mu\text{g/kg/hr}$ ; 1,0  $\mu\text{g/kg/hr}$  a 20  $\mu\text{g/kg/hr}$ ; 2  $\mu\text{g/kg/hr}$  a 15  $\mu\text{g/kg/hr}$  y 5  $\mu\text{g/kg/hr}$  a 10  $\mu\text{g/kg/hr}$ . En otras realizaciones, el CRF está preparado para ser administrado mediante inyección subcutánea. La cantidad de CRF inyectada puede variar. En ciertas realizaciones, el CRF está preparado para ser administrado por vía subcutánea o por vía intravenosa en una cantidad en el intervalo de 0,01  $\mu\text{g/kg/hr}$  a 1 mg/kg/hr; 0,05  $\mu\text{g/kg/hr}$  a 500  $\mu\text{g/kg/hr}$ ; 1,0  $\mu\text{g/kg/hr}$  a 200  $\mu\text{g/kg/hr}$ ; 2  $\mu\text{g/kg/hr}$  a 150  $\mu\text{g/kg/hr}$ ; 5  $\mu\text{g/kg/hr}$  a 100  $\mu\text{g/kg/hr}$ ; 10  $\mu\text{g/kg/hr}$  a 150  $\mu\text{g/kg/hr}$ ; 20  $\mu\text{g/kg/hr}$  a 100  $\mu\text{g/kg/hr}$ ; 30  $\mu\text{g/kg/hr}$  a 50  $\mu\text{g/kg/hr}$ ; 20  $\mu\text{g/kg/hr}$  a 30  $\mu\text{g/kg/hr}$ ; y 10  $\mu\text{g/kg/hr}$  a 15  $\mu\text{g/kg/h}$ . En ciertas realizaciones, la cantidad de CRF está preparada para ser administrada por vía subcutánea, por vía intravenosa, por vía tópica, por vía intradérmica, por vía transdérmica, por vía intranasal, p por vía pulmonar en una cantidad que puede ser 1  $\mu\text{g/kg}$ , 2  $\mu\text{g/kg}$ , 3  $\mu\text{g/kg}$ , 4  $\mu\text{g/kg}$ , 5  $\mu\text{g/kg}$ , 6  $\mu\text{g/kg}$ , 10  $\mu\text{g/kg}$ , 15  $\mu\text{g/kg}$ , 20  $\mu\text{g/kg}$ , 30  $\mu\text{g/kg}$ , 40  $\mu\text{g/kg}$ , 50  $\mu\text{g/kg}$ , 60  $\mu\text{g/kg}$ , 70  $\mu\text{g/kg}$ , 80  $\mu\text{g/kg}$ , 90  $\mu\text{g/kg}$ , 100  $\mu\text{g/kg}$ , 200  $\mu\text{g/kg}$ , 300  $\mu\text{g/kg}$ , 400  $\mu\text{g/kg}$ , 500  $\mu\text{g/kg}$ , 600  $\mu\text{g/kg}$ , 700  $\mu\text{g/kg}$ , 800  $\mu\text{g/kg}$ , 900  $\mu\text{g/kg}$ , y 1 mg/kg.

El CRF también se puede preparar para ser administrado mediante vías subcutánea, intravenosa, tópica, intradérmica, transdérmica, intranasal, o pulmonar.

El CRF se puede preparar para ser administrado a un paciente  
5 diagnosticado con un tumor en una dosis diaria total que exceda de 100 mg. En algunas realizaciones, la dosis diaria total de CRF está en el intervalo de 0,1 mg a 20 mg. En algunas realizaciones, la dosis diaria total de CRF está en el intervalo de 1 mg a 20 mg. En ciertas realizaciones, la dosis diaria total de CRF está en el intervalo de 2,5 mg a 10 mg. En ciertas realizaciones, la dosis diaria  
10 total de CRF está en el intervalo de 4 mg a 10 mg.

En algunas realizaciones en el presente documento se proporciona una composición o kit que comprende CRF para uso en el tratamiento o gestión de cáncer preparada para ser administrada en combinación con otro fármaco ("segundo agente activo") u otra terapia. En una realización, el segundo agente  
15 activo es un inhibidor de angiogénesis.

En una realización, el segundo agente activo es el inhibidor de angiogénesis bevacizumab (Avastin®). En diversas realizaciones, en el presente documento se proporciona una composición o kit que comprende CRF y bevacizumab (Avastin®) para uso en el tratamiento de cáncer, por  
20 ejemplo, cáncer de colon o recto, tal como cáncer colorrectal metastásico; cáncer de pulmón, tal como cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas; cáncer de mama, tal como cáncer de mama metastásico o cáncer de mama metastásico HER2-negativo; cáncer de cerebro, tal como glioma, glioblastoma de adulto, glioblastoma pediátrico, glioblastoma resistente  
25 pediátrico, y meduloblastoma pediátrico; y o cáncer renal, tal como carcinoma

de células renales avanzado.

En otra realización, el segundo agente activo es el inhibidor de angiogénesis malato de sunitinib (Sutent®). En diversas realizaciones, en el presente documento se proporciona una composición o kit que comprende

5 CRF y malato de sunitinib (Sutent®) para uso en el tratamiento de cáncer, por ejemplo, cáncer renal, tal como carcinoma de células renales avanzado; cáncer de colon o recto, tal como cáncer colorrectal metastásico; cáncer de pulmón, tal como cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas; cáncer de mama, tal como cáncer de mama metastásico o cáncer de mama metastásico

10 HER2-negativo; o cáncer de cerebro, tal como glioma, glioblastoma de adultos, glioblastoma pediátrico, glioblastoma resistente pediátrico, y meduloblastoma pediátrico.

En otro aspecto, la invención presenta un procedimiento para prevenir la progresión del tumor en un sujeto que tiene cáncer que comprende la

15 administración de CRF y un inhibidor de angiogénesis, tal como bevacizumab (Avastin®) o malato de sunitinib (Sutent®), a dicho sujeto, en el que la progresión del tumor en el sujeto se controla o la administración de CRF y un inhibidor de angiogénesis da como resultado un mantenimiento o disminución del tamaño del tumor. En una realización, en el presente documento se

20 proporciona una composición o kit que comprende CRF y un inhibidor de angiogénesis, tal como bevacizumab (Avastin®) o malato de sunitinib (Sutent®), para uso en la prevención de la progresión del tumor en un sujeto que tiene cáncer. En otro aspecto, la invención presenta un procedimiento para tratar sujetos humanos que tienen cáncer que comprende la administración de

25 CRF y un inhibidor de angiogénesis, tal como bevacizumab (Avastin®) o malato

de sunitinib (Sutent®), a dichos sujetos humanos en una cantidad eficaz que da como resultado el mantenimiento o disminución del tamaño del tumor en al menos 10% de los sujetos humanos. En una realización, en el presente documento se proporciona una composición o kit que comprende CRF y un

5 inhibidor de angiogénesis, tal como bevacizumab (Avastin®) o malato de sunitinib (Sutent®), para uso en el tratamiento de sujetos humanos que tiene cáncer, en el que el CRF y el inhibidor de angiogénesis están preparados para ser administrados en una cantidad eficaz que da como resultado el mantenimiento o disminución del tamaño del tumor en al menos 10% de los

10 sujetos humanos. En otro aspecto, la invención presenta un procedimiento para tratar un sujeto humano que tiene cáncer que comprende la administración de CRF en una cantidad de aproximadamente 1 mg; 2 mg; 3 mg; 4 mg; 5 mg; 6 mg; 7 mg; 8 mg; 9 mg; o 10 mg, una o dos veces al día y un inhibidor de angiogénesis, tal como bevacizumab (Avastin®) a una dosis de 5 mg/kg o 15

15 mg/kg, una vez a la semana, cada dos semanas o cada tres semanas; o malato de sunitinib (Sutent®), a una dosis de 12,5 mg; 25 mg; o 50 mg tomados una vez al día. En una realización, en el presente documento se proporciona una composición o kit que comprende CRF y un inhibidor de angiogénesis, tal como bevacizumab (Avastin®) o malato de sunitinib (Sutent®), para uso en el

20 tratamiento de un sujeto humano que tiene cáncer, en los que el CRF y el inhibidor de angiogénesis están preparados para ser administrados en una dosis de CRF de aproximadamente 1 mg; 2 mg; 3 mg; 4 mg; 5 mg; 6 mg; 7 mg; 8 mg; 9 mg; o 10 mg, una o dos veces al día y un inhibidor de angiogénesis, tal como bevacizumab (Avastin®), dosis de 5 mg/kg o 15 mg/kg, una vez a la

25 semana, cada dos semanas o cada tres semanas; o un inhibidor de

SA

angiogénesis, tal como malato de sunitinib (Sutent®), dosis de 12,5 mg; 25 mg; o 50 mg una vez al día. En otro aspecto, la invención presenta un procedimiento para prevenir la progresión del tumor en un sujeto que tiene cáncer que comprende la administración de CRF y un inhibidor de angiogénesis, tal como bevacizumab (Avastin®) o malato de sunitinib (Sutent®), a dicho sujeto, en el que el CRF y el inhibidor de angiogénesis se administran a una dosis terapéuticamente eficaz para inhibir la progresión del tumor; y en el que cuando se ensayan en un modelo animal, el efecto de la administración de una combinación de dicho CRF y dicho inhibidor de angiogénesis sobre la inhibición de la progresión del tumor es mayor que la administración de o bien dicho CRF o dicho inhibidor de angiogénesis solo. En una realización, en el presente documento se proporciona una composición o kit que comprende CRF y un inhibidor de angiogénesis, tal como bevacizumab (Avastin®) o malato de sunitinib (Sutent®), en los que el CRF y el inhibidor de angiogénesis están preparados para ser administrados a una dosis terapéuticamente eficaz para inhibir la progresión del tumor; y en los que, cuando se ensaya en un modelo animal, el efecto de la administración de una combinación de dicho CRF y dicho inhibidor de angiogénesis sobre la inhibición de la progresión del tumor es mayor que la administración de o bien dicho CRF o dicho inhibidor de angiogénesis solo. En otro aspecto, la invención presenta un procedimiento para prevenir la progresión del tumor en un sujeto que tiene cáncer que comprende la administración de CRF y un inhibidor de angiogénesis, tal como bevacizumab (Avastin®) o malato de sunitinib (Sutent®), a dicho sujeto, siendo dicho cáncer cáncer de mama, de pulmón, de colon o renal. En una realización, en el presente documento se proporciona

una composición o kit que comprende CRF y un inhibidor de angiogénesis, tal como bevacizumab (Avastin®) o malato de sunitinib (Sutent®), para uso en la prevención de la progresión del tumor en un sujeto que tiene cáncer, siendo el cáncer cáncer de mama, de pulmón, de colon o renal.

- 5           En otro aspecto, la invención presenta un procedimiento para prevenir la progresión del tumor en un sujeto que tiene cáncer que comprende la administración de CRF y un inhibidor de angiogénesis, tal como bevacizumab (Avastin®) o malato de sunitinib (Sutent®), a dicho sujeto, en el que la progresión del tumor en el sujeto se controla o la administración de CRF y un
- 10 inhibidor de angiogénesis da como resultado un mantenimiento o disminución del tamaño del tumor, y en la que el CRF tiene un efecto escaso de inhibidor de angiogénesis. En una realización, en el presente documento se proporciona una composición o kit que comprende CRF y un inhibidor de angiogénesis, tal como bevacizumab (Avastin®) o malato de sunitinib (Sutent®), para uso en la
- 15 prevención de la progresión del tumor en un sujeto que tiene cáncer, en los que la progresión del tumor en el sujeto se controla o la administración de CRF y un inhibidor de angiogénesis da como resultado un mantenimiento o disminución del tamaño del tumor, y donde el CRF tiene un efecto escaso de inhibidor de angiogénesis. En otro aspecto, la invención presenta un procedimiento para
- 20 prevenir la progresión del tumor en un sujeto que tiene cáncer que comprende la administración de CRF y un inhibidor de angiogénesis, tal como bevacizumab (Avastin®) o malato de sunitinib (Sutent®), a dicho sujeto, en el que la progresión del tumor en el sujeto se controla o la administración de CRF y un inhibidor de angiogénesis da como resultado un mantenimiento o
- 25 disminución del tamaño del tumor, y en el que la cantidad de bevacizumab

(Avastin®) o malato de sunitinib (Sutent®) administrado es menor que una cantidad de bevacizumab (Avastin®) o malato de sunitinib (Sutent®) para prevenir la progresión del tumor en un sujeto que tiene cáncer cuando se administra solo. En una realización, en el presente documento se proporciona

5 una composición o kit que comprende CRF y un inhibidor de angiogénesis, tal como bevacizumab (Avastin®) o malato de sunitinib (Sutent®), para prevenir la progresión del tumor en un sujeto que tiene cáncer, con los la progresión del tumor en el sujeto se controla o la administración de CRF y un inhibidor de angiogénesis da como resultado un mantenimiento o disminución del tamaño

10 del tumor, y siendo la cantidad de bevacizumab (Avastin®) o malato de sunitinib (Sutent®) administrado menor que una cantidad de bevacizumab (Avastin®) o malato de sunitinib (Sutent®) para prevenir la progresión del tumor en un sujeto que tiene cáncer cuando se administra solo. En otro aspecto, la invención presenta un procedimiento para tratar un sujeto humano que tiene

15 cáncer que comprende la administración de CRF en una cantidad de aproximadamente 1 mg; 2 mg; 3 mg; 4 mg; 5 mg; 6 mg; 7 mg; 8 mg; 9 mg; o 10 mg, una o dos veces al día y un inhibidor de angiogénesis, tal como bevacizumab (Avastin®) a una dosis de 0,1 mg/kg; 0,5 mg/kg; 1 mg/kg; 2,5 mg/kg; o 5 mg/kg, una vez a la semana, cada dos semanas o cada tres

20 semanas; o malato de sunitinib (Sutent®), a una dosis de 1 mg; 5 mg; o 10 mg tomado una vez al día. En una realización, en el presente documento se proporciona una composición o kit que comprende CRF y un inhibidor de angiogénesis, tal como bevacizumab (Avastin®) o malato de sunitinib (Sutent®), para uso en el tratamiento de un sujeto humano que tiene cáncer, en

25 las que el CRF y el inhibidor de angiogénesis están preparados para ser

administrados a una dosis de CRF de aproximadamente 1 mg; 2 mg; 3 mg; 4 mg; 5 mg; 6 mg; 7 mg; 8 mg; 9 mg; o 10 mg, una o dos veces al día, y a una dosis de inhibidor de angiogénesis, tal como bevacizumab (Avastin®), de 0,1 mg/kg; 0,5 mg/kg; 1 mg/kg; 2,5 mg/kg; o 5 mg/kg, una vez a la semana, cada 5 dos semanas o cada tres semanas; o a dosis de inhibidor de angiogénesis, tal como malato de sunitinib (Sutent®), de 1 mg; 5 mg; o 10 mg tomado una vez al día. En otro aspecto, la invención presenta un procedimiento para prevenir la progresión del tumor en un sujeto que tiene cáncer que comprende la administración de CRF y un inhibidor de angiogénesis, tal como bevacizumab 10 (Avastin®) o malato de sunitinib (Sutent®), a dicho sujeto, en el que el CRF y el inhibidor de angiogénesis se administran a una dosis terapéuticamente eficaz para inhibir la progresión del tumor; y en el que, cuando se ensaya en un modelo animal, el efecto de la administración de una combinación de dicho CRF y dicho inhibidor de angiogénesis sobre la inhibición de la progresión del 15 tumor es mayor que la administración de o bien dicho CRF o dicho inhibidor de angiogénesis solo, y en el que el CRF tiene un efecto escaso de inhibidor de angiogénesis. En una realización, en el presente documento se proporciona una composición o kit que comprende CRF y un inhibidor de angiogénesis, tal como bevacizumab (Avastin®) o malato de sunitinib (Sutent®), para prevenir la 20 progresión del tumor en un sujeto que tiene cáncer, con los que el CRF y el inhibidor de angiogénesis se administran a una dosis terapéuticamente eficaz para inhibir la progresión del tumor; y con los que, cuando se ensaya en un modelo animal, el efecto de la administración de una combinación de dicho CRF y dicho inhibidor de angiogénesis sobre la inhibición de la progresión del 25 tumor es mayor que la administración de o bien dicho CRF o dicho inhibidor de

G

angiogénesis solo, y en los que el CRF tiene un efecto escaso de inhibidor de angiogénesis. En otro aspecto, la invención presenta un procedimiento para prevenir la progresión del tumor en un sujeto que tiene cáncer que comprende la administración de CRF y un inhibidor de angiogénesis, tal como bevacizumab (Avastin®) o malato de sunitinib (Sutent®), a dicho sujeto, siendo dicho cáncer cáncer de mama, de pulmón, de colon o renal, y en el que el CRF tiene un efecto escaso de inhibidor de angiogénesis. En una realización, en el presente documento se proporciona una composición o kit que comprende CRF y un inhibidor de angiogénesis, tal como bevacizumab (Avastin®) o malato de sunitinib (Sutent®), para uso en la prevención de la progresión del tumor en un sujeto que tiene cáncer, siendo el cáncer cáncer de mama, de pulmón, de colon o renal, y en la que el CRF tiene un efecto escaso de inhibidor de angiogénesis.

En otro aspecto, la invención presenta un recipiente para una composición farmacéutica que comprende CRF y una etiqueta farmacéutica, en el que la etiqueta farmacéutica indica que el CRF se ha de administrar con un inhibidor de angiogénesis, tal como bevacizumab (Avastin®) o malato de sunitinib (Sutent®), para el tratamiento de cáncer. En una realización, la dosis de CRF administrada está entre 50 µg/kg a 300 µg/kg de peso corporal de un sujeto. En una realización particular, la dosis de CRF administrada es 100 µg/kg de peso corporal de un sujeto. En una realización particular, la dosis de CRF administrada es 200 µg/kg de peso corporal de un sujeto. En una realización, la etiqueta farmacéutica indica que el bevacizumab (Avastin®) se ha de administrar a un intervalo de dosis entre 5 mg/kg y 15 mg/kg de peso corporal de un sujeto una vez a la semana, cada dos semanas o cada tres

semanas. En una realización particular, la etiqueta farmacéutica indica que el bevacizumab (Avastin®) se ha de administrar a una dosis de 10 mg/kg de peso corporal de un sujeto. En una realización, la etiqueta farmacéutica indica que Sutent® se administra a una dosis de 12,5 mg; 25 mg o 50 mg tomado una vez

5 al día. En realizaciones relacionadas en el presente documento se proporciona una composición o kit que comprende CRF y un inhibidor de angiogénesis, tal como bevacizumab (Avastin®) o malato de sunitinib (Sutent®), para uso en el tratamiento de cáncer. En una realización, el CRF y un inhibidor de angiogénesis están preparados para ser administrados a una dosis de CRF

10 entre 50 µg/kg a 300 µg/kg de peso corporal de un sujeto. En una realización particular, el CRF y un inhibidor de angiogénesis están preparados para ser administrados a una dosis de CRF de 100 µg/kg de peso corporal de un sujeto. En una realización particular, el CRF y un inhibidor de angiogénesis están preparados para ser administrados a una dosis de CRF de 200 µg/kg de peso

15 corporal de un sujeto. En una realización, el CRF y un inhibidor de angiogénesis, tal como bevacizumab (Avastin®), están preparados para ser administrados a una dosis de un inhibidor de angiogénesis entre 5 mg/kg y 15 mg/kg de peso corporal de un sujeto una vez a la semana, cada dos semanas o cada tres semanas. En una realización particular, el CRF y un inhibidor de

20 angiogénesis, tal como bevacizumab (Avastin®), están preparados para ser administrados a una dosis de inhibidor de angiogénesis de 10 mg/kg de peso corporal de un sujeto. En una realización particular, el CRF y un inhibidor de angiogénesis, tal como malato de sunitinib (Sutent®), están preparados para ser administrados a una dosis de inhibidor de angiogénesis de 12,5 mg; 25 mg

25 o 50 mg tomados una vez al día. En todas las realizaciones descritas, el CRF y

el inhibidor de angiogénesis se pueden administrar, o preparar para ser administrados, de manera separada o simultánea.

El CRF se puede administrar en combinación con uno o más fármacos o una o más terapias para tratar o gestionar cáncer. El CRF se puede preparar para ser administrado en combinación con uno o más fármacos o una o más terapias para tratar o gestionar cáncer. En una realización, el CRF se administra con bevacizumab (Avastin®) y uno o más fármacos o una o más terapias para tratar o gestionar cáncer, tal como quimioterapia. En una realización, en el presente documento se proporciona el uso de CRF para tratar o gestionar cáncer, en la que el CRF está preparado para ser administrado con bevacizumab (Avastin®) y uno o más fármacos o una o más terapias para tratar o gestionar cáncer, tal como quimioterapia. En una realización, el CRF se administra con malato de sunitinib (Sutent®) y uno o más fármacos o una o más terapias para tratar o gestionar cáncer, tal como quimioterapia. En una realización, en el presente documento se proporciona el uso de CRF para tratar o gestionar cáncer, en la que el CRF está preparado para ser administrado con malato de sunitinib (Sutent®) y uno o más fármacos o una o más terapias para tratar o gestionar cáncer, tal como quimioterapia.

En una realización específica, el tumor es un tumor cerebral. El tumor cerebral puede ser un glioblastoma (tanto de adulto como pediátrico), glioblastoma resistente pediátrico, glioma, ependimoma, astrocitoma, meduloblastoma, meduloblastoma pediátrico, neuroglioma, oligodendroglioma o meningioma. De manera alternativa, el tumor cerebral puede ser un tumor cerebral secundario o una metástasis cerebral.

Otros cánceres y tumores que se pueden tratar de acuerdo con los

procedimientos, composiciones, y kits proporcionados en el presente documento incluyen, pero no se limitan a cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello de útero, cáncer de colon (incluyendo cáncer colorrectal), cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de  
5 hígado, cáncer de pulmón (tanto de células pequeñas como no pequeñas), cáncer de pulmón de células no pequeñas escamosas, melanoma, mieloma, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer renal, carcinoma renal avanzado, sarcoma (incluyendo osteosarcoma), cáncer de piel (incluyendo carcinoma de células escamosas), cáncer de  
10 estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, y cáncer de útero. En una realización, los procedimientos abarcan tratar o gestionar carcinoma de colon, páncreas, mama, mesotelioma, colangiocarcinoma, leiomioma, liposarcoma, melanoma, nasofaríngeo, neuroendocrino, ovario, renal, glándulas salivares, cáncer de pulmón de células pequeñas, o carcinoma de células  
15 fusiformes.

En algunas realizaciones, los procedimientos, composiciones, y kits descritos en el presente documento pueden incluir el tratamiento de una metástasis procedente de cáncer de vejiga, cáncer de mama (incluyendo  
cáncer de mama metastásico HER2-negativo), cáncer de cuello de útero,  
20 cáncer de colon (incluyendo cáncer colorrectal), cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (tanto de células pequeñas como no pequeñas), melanoma, mieloma, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer renal, sarcoma (incluyendo osteosarcoma), cáncer de piel (incluyendo carcinoma de células  
25 escamosas), cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer

de útero, mesotelioma, colangiocarcinoma, leiomiosarcoma, liposarcoma, cáncer nasofaríngeo, cáncer neuroendocrino, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de glándulas salivares, cáncer de pulmón de células pequeñas, o carcinoma de células fusiformes. En algunas realizaciones, los procedimientos

5 descritos en el presente documento pueden incluir el tratamiento de un tumor cerebral metastásico procedente de cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello de útero, cáncer de colon (incluyendo cáncer colorrectal), cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (tanto de células pequeñas como no pequeñas), cáncer de pulmón de células no

10 pequeñas no escamosas, melanoma, mieloma, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer renal, carcinoma de células renales avanzado, sarcoma (incluyendo osteosarcoma), cáncer de piel (incluyendo carcinoma de células escamosas), cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer de útero, mesotelioma, colangiocarcinoma,

15 leiomiosarcoma, liposarcoma, cáncer nasofaríngeo, cáncer neuroendocrino, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de glándulas salivares, cáncer de pulmón de células pequeñas, o carcinoma de células fusiformes.

Procedimientos, composiciones, y kits también incluyen procedimientos, composiciones, y kits profilácticos para prevenir metástasis procedente de

20 cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello de útero, cáncer de colon (incluyendo cáncer colorrectal), cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (tanto de células pequeñas como no pequeñas), cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas, melanoma, mieloma, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas,

25 cáncer de próstata, cáncer renal, carcinoma de células renales avanzado,

sarcoma (incluyendo osteosarcoma), cáncer de piel (incluyendo carcinoma de células escamosas), cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer de útero, mesotelioma, colangiocarcinoma, leiomiosarcoma, liposarcoma, cáncer nasofaríngeo, cáncer neuroendocrino, cáncer de ovario, 5 cáncer renal, cáncer de glándulas salivares, cáncer de pulmón de células pequeñas, o carcinoma de células fusiformes. Procedimientos, composiciones, y kits también incluyen procedimientos, composiciones, y kits profilácticos para prevenir metástasis de un tumor cerebral procedente de cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello de útero, cáncer de colon (incluyendo 10 cáncer colorrectal), cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (tanto de células pequeñas como no pequeñas), cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas, melanoma, mieloma, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer renal, carcinoma de células renales avanzado, sarcoma (incluyendo 15 osteosarcoma), cáncer de piel (incluyendo carcinoma de células escamosas), cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer de útero, mesotelioma, colangiocarcinoma, leiomiosarcoma, liposarcoma, cáncer nasofaríngeo, cáncer neuroendocrino, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de glándulas salivares, cáncer de pulmón de células pequeñas, o carcinoma de 20 células fusiformes.

En algunas realizaciones, el tumor o cáncer a tratar ha recidivado o recurrido. El término “recidivado” o “recurrido” se refiere a una situación en la que los pacientes que tienen una remisión de cáncer después de la terapia tienen una reaparición de células cancerosas.

25 En otras realizaciones, el tumor o cáncer a tratar se ha hecho refractario

o resistente. El término "refractario" o "resistente" se refiere a una circunstancia en la que los pacientes, incluso después de tratamiento intensivo, tienen células cancerosas residuales en el cuerpo.

En algunas realizaciones, el tumor o cáncer a tratar no se ha tratado  
5 previamente, de manera que la administración de CRF con un inhibidor de angiogénesis es un tratamiento de primera línea.

En ciertas realizaciones, los procedimientos descritos en el presente documento pueden comprender la administración de CRF conjugado con un biopolímero o polímero biocompatible. En ciertas realizaciones, en el presente  
10 documento se proporciona una composición o kit que comprende CRF conjugado con un biopolímero o polímero biocompatible para los usos descritos en el presente documento. Como se usa en el presente documento, el término "conjugado de CRF" se refiere a un polipéptido de CRF que se ha modificado para incluir un resto que da como resultado un perfil farmacocinético mejorado  
15 comparado con un CRF no modificado. La mejora en el perfil farmacocinético puede ser contemplada como una mejora en uno o más de los siguientes parámetros: potencia, estabilidad, área bajo la curva y semivida circulante. En realizaciones específicas, el CRF está conjugado con polietilenglicol (PEG).

## 5. BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

20 **FIG. 1** muestra curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de ratones que tienen tumor cerebral U87 Fluc, que estaban o bien sin tratar (Ctrl) o se les había administrado 0,3 mg/kg (DEX bajo) o 1 mg/kg (DEX alto) dexametasona por vía subcutánea (s.c.) dos veces al día o se habían tratado con 30 µg/kg (hCRF bajo) o 100 µg/kg (hCRF alto) de acetato de cortecorelina por vía  
25 subcutánea dos veces al día.

**FIG. 2** muestra curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de ratones que tienen tumor cerebral U87 Fluc, que o bien estaban sin tratar (Ctrl) o a los que se habían administrado 20 mg/kg de carmustina (BiCNU) o 40 mg/kg temozolomida (TMZ) por vía intraperitoneal 5 días/semana.

5        **FIG. 3** muestra gráficas de emisión de fotones de tumores U87 Fluc cerebrales en ratones a los que se les había administrado 100 µg/kg de acetato de cortecorelina (hCRF alto) por vía subcutánea dos veces al día (tratamiento, panel 3B) en comparación con la emisión de fotones de tumores cerebrales U87 Fluc en ratones que estaban sin tratar (control, panel 3A).

10       **FIG. 4** muestra gráficas de emisión de fotones de tumores cerebrales U87 Fluc en ratones a los que se les administró 30 µg/kg de acetato de cortecorelina (hCRF bajo) por vía subcutánea dos veces al día (tratamiento, panel 4B) en comparación con la emisión de fotones de tumores cerebrales U87 Fluc en ratones que estaban sin tratar (control, panel 4A).

15       **FIG. 5** muestra gráficas de emisión de fotones de tumores cerebrales U87 Fluc en ratones a los que se les administró 1 mg/kg de dexametasona (DEX alto) por vía subcutánea (s.c.) dos veces al día (tratamiento, panel 5B) en comparación con la emisión de fotones de tumores cerebrales U87 Fluc en ratones que estaban sin tratar (control, panel 5A).

20       **FIG. 6** muestra gráficas de emisión de fotones de tumores cerebrales U87 Fluc en ratones a los que se les administró 20 mg/kg de carmustina (BiCNU) por vía intraperitoneal 5 días/semana (tratamiento, panel 6B) en comparación con la emisión de fotones de tumores cerebrales U87 Fluc en ratones que estaban sin tratar (control, panel 6A).

25       **FIG. 7** muestra gráficas de emisión de fotones de tumores cerebrales

U87 Fluc en ratones a los que se les administró 40 mg/kg de temozolomida (TMZ) por vía intraperitoneal 5 días/semana (tratamiento, panel 7B) en comparación con la emisión de fotones de tumores cerebrales U87 Fluc en ratones que estaban sin tratar (control, panel 7A).

5        **FIG. 8** muestra un gráfico del porcentaje de cambio en el tamaño del tumor cerebral medido por MRI en pacientes con cáncer de cerebro que reciben 2 mg/día (dosis de 1 mg, dos veces al día) de CRF humano por vía subcutánea durante al menos 3 - 6 meses.

10        **FIG. 9** muestra un gráfico del porcentaje de cambio en el tamaño del tumor cerebral medido por MRI en pacientes con cáncer de cerebro que reciben 2 mg/día (dosis de 1 mg, dos veces al día) de CRF humano por vía subcutánea durante al menos 3 - 6 meses.

15        **FIG. 10** muestra un gráfico del porcentaje de cambio en el tamaño del tumor cerebral medido por MRI en pacientes metastásicos que reciben 2 mg/día (dosis de 1 mg, dos veces al día) de CRF humano por vía subcutánea durante al menos 3 - 6 meses.

20        **FIG. 11A** muestra una tabla que muestra el número de ratones, agente (s), dosis, vía de administración, programa, para cada uno de los grupos de ratones en un estudio que analiza el efecto de administración de CRF, bevacizumab (Avastin®), o CRF y bevacizumab (Avastin®) en el crecimiento de células tumorales de colon humano en ratones. En ésta y otras Figuras CRF también se denomina SB1.

25        **FIG. 11B** muestra una gráfica del cambio en peso corporal con el tiempo en ratones implicados en un estudio que analiza el efecto de administración de CRF, bevacizumab (Avastin®), o CRF y bevacizumab (Avastin®) en el

crecimiento de células tumorales de colon humano.

**FIG. 11C** muestra una gráfica en el cambio del volumen de tumor con el tiempo en ratones implicados en un estudio que analiza el efecto de administración de CRF, bevacizumab (Avastin®), o CRF y bevacizumab (Avastin®) en el crecimiento de células tumorales de colon humano.

**FIG. 11D** muestra una tabla que resume la respuesta durante el día 20 de grupos de ratones implicados en un estudio que analiza el efecto de administración de CRF, bevacizumab (Avastin®), o CRF y bevacizumab (Avastin®) en el crecimiento de células tumorales de colon humano.

**FIG. 12A** muestra una tabla, que muestra el número de ratones, agente (s), dosis, vía de administración, programa, para cada uno de los grupos de ratones en un estudio que analiza el efecto de administración de CRF, bevacizumab (Avastin®), o CRF y bevacizumab (Avastin®) sobre el crecimiento de células tumorales de carcinoma de pulmón de células no pequeñas humanas en ratones.

**FIG. 12B** muestra una gráfica del cambio en peso corporal con el tiempo en ratones implicados en un estudio que analiza el efecto de administración de CRF, bevacizumab (Avastin®), o CRF y bevacizumab (Avastin®) sobre el crecimiento de células tumorales de carcinoma de pulmón de células no pequeñas humanas.

**FIG. 12C** muestra una gráfica en el cambio del volumen de tumor con el tiempo en ratones implicados en un estudio que analiza el efecto de administración de CRF, bevacizumab (Avastin®), o CRF y bevacizumab (Avastin®) sobre el crecimiento de células tumorales de carcinoma de pulmón de células no pequeñas humanas.

**FIG. 12D** muestra una tabla que resume la respuesta durante el día 20 de grupos de ratones implicados en un estudio que analiza el efecto de administración de CRF, bevacizumab (Avastin®), o CRF y bevacizumab (Avastin®) sobre el crecimiento de células tumorales de carcinoma de pulmón de células no pequeñas humanas.

**FIG. 13A** muestra una tabla, que muestra el número de ratones, agente (s), dosis, vía de administración, programa, para cada uno de los grupos de ratones en un estudio que analiza el efecto de administración de CRF, bevacizumab (Avastin®), o CRF y bevacizumab (Avastin®) sobre el crecimiento de células de carcinoma de mama humano en ratones.

**FIG. 13B** muestra una gráfica del cambio en peso corporal con el tiempo en ratones implicados en un estudio que analiza el efecto de administración de CRF, bevacizumab (Avastin®), o CRF y bevacizumab (Avastin®) sobre el crecimiento de células de carcinoma de mama humano.

**FIG. 13C** muestra una gráfica en el cambio del volumen de tumor con el tiempo en ratones implicados en un estudio que analiza el efecto de administración de CRF, bevacizumab (Avastin®), o CRF y bevacizumab (Avastin®) sobre el crecimiento de células de carcinoma de mama humano.

**FIG. 13D** muestra una tabla que resume la respuesta durante el día 27 de grupos de ratones implicados en un estudio que analiza el efecto de administración de CRF, bevacizumab (Avastin®), o CRF y bevacizumab (Avastin®) sobre el crecimiento de células de carcinoma de mama humano.

6. DESCRIPCIÓN DETALLADA

6.1 FACTOR DE LIBERACIÓN DE CORTICOTROPINA

El Factor de Liberación de Corticotropina (CRF) es un péptido de 41

aminoácidos endógenos identificado primero en 1981 como la principal hormona del hipotálamo responsable de la estimulación del eje suprarrenal pituitario (Vale, W., *et al.*, *Science* 213:1394 - 1397 (1981)). En ciertas realizaciones, los péptidos de CRF empleados en las formulaciones de la presente descripción se sintetizan usando técnicas de síntesis de péptidos de fase sólida o en solución. Sin embargo, otras fuentes del péptido de CRF están fácilmente disponibles por los expertos en la técnica. Los términos "factor de liberación de corticotropina" y "CRF" cubren del mismo modo los equivalentes de CRF biológicamente activos; *por ejemplo*, péptidos que difieren en uno o más aminoácidos en la secuencia de aminoácidos global así como variantes de sustitución, de supresión, de inserción, y modificadas de CRF que retienen de manera sustancial la actividad biológica asociada normalmente con el péptido intacto de CRF.

El CRF se puede obtener a partir de fuentes naturales, expresarse de manera recombinante, o producirse de forma sintética. El CRF también se conoce en la técnica como hormona de liberación de corticotropina (CRH), corticoliberina, corticorelina y CRF-41. Como se usa en el presente documento, los términos "factor de liberación de corticotropina", "CRF", "hormona de liberación de corticotropina", "CRH", "corticoliberina", "corticorelina", "CRF-41" o sus equivalentes gramaticales tienen una definición funcional y se refieren a péptidos que comparten una o más de las actividades biológicas del péptido de CRF nativo, intacto. Tales actividades biológicas incluyen, por ejemplo, la capacidad de estimular la liberación de ACTH, la capacidad para inhibir edema *in vivo* y la capacidad para unirse a receptores de CRF, incluyendo Receptor 1 de CRF y Receptor 2 de CRF. Cada uno de los términos anteriores pretende

designar los péptidos del factor de liberación de corticotropina de 41 aminoácidos humano, de rata, ovino, de oveja, de cabra, porcino, y de pez y péptidos de CRF de otros mamíferos, bien aislados a partir de extracción y purificación de fuentes naturales, a partir de sistemas de cultivo de células recombina-  
5 tes o sintetizarse usando la tecnología de síntesis de péptidos. Estos términos también pretenden designar otros péptidos relacionados con CRF que comparten una o más de las actividades biológicas de los péptidos de CRF nativos tal como urocortina (Vaughan, J., *et al.*, *Nature* 378: 287 - 292 (1995), Donaldson, C. J., *et al.*, *Endocrinology* 137 (5): 2167 - 2170 (1996) y  
10 Turnbull, A. V., *et al.*, *Eur. J. Pharm.* 303: 213 - 216 (1996)), urotensina I (Lederis, K., *et al.*, *Science* 218: 162 - 164 (1982)) y sauvagina (Montecucchi, P. C., *et al.*, *Int. J. Pep. Prot. Res.* 16: 191 - 199 (1980)).

El CRF se ha mostrado que tiene una actividad biológica mediada por función periférica, no endocrina, como un potente inhibidor de edema e inflamación (Wei, E. T. *et al.*, *Ciba Foundation Symposium* 172: 258 - 276  
15 (1993)). Esto se ha confirmado en una serie de experimentos en los que la administración sistémica de CRF se ha mostrado que inhibe la fuga vascular de constituyentes de plasma y asociada a la inflamación de tejidos en respuesta a los mediadores de lesión o inflamación (Wei, E. T. *et al.*, *European J. of Pharm.*  
20 140: 63 - 67 (1987), Serda, S. M. *et al.*, *Pharm. Res.* 26: 85 - 91 (1992) y Wei, E. T. *et al.*, *Regulatory Péptidos* 33: 93 - 104 (1991)).

En ciertas realizaciones de los procedimientos, composiciones, y kits descritos en el presente documento el CRF es sintético, por ejemplo, acetato de corticorelina. En ciertas realizaciones, el CRF usado es XERECEPT™. En  
25 ciertas realizaciones de los procedimientos, composiciones, y kits descritos en

el presente documento, se pueden usar derivados, análogos y conjugados de CRF. Un ejemplo de un conjugado de CRF es CRF conjugado con PEG (CRF-PEG), descrito en la solicitud de patente de Estados Unidos nº de serie 60/931,786, incorporado por referencia en el presente documento.

5 En algunas realizaciones, los conjugados de CRF para uso en el tratamiento o gestión de cánceres, o se administran a un sujeto humano como un procedimiento de tratamiento o gestión de cánceres. Los conjugados de CRF tienen un perfil farmacocinético mejorado comparado con el CRF no modificado. Los conjugados de CRF pueden mostrar una mejora de uno o más  
10 parámetros del perfil farmacocinético, incluyendo AUC,  $C_{max}$ , eliminación (CL), semivida, y biodisponibilidad comparado con el CRF sin modificar.

En ciertas realizaciones, el CRF se administra en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Como se usa en el presente documento y a no ser que se indique otra cosa, el término "sal farmacéuticamente aceptable"  
15 incluye, pero no se limita a, sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos proporcionados en el presente documento. En ciertas condiciones ácidas, el compuesto puede formar una amplia diversidad de sales con diversos ácidos orgánicos e inorgánicos. Los ácidos que se pueden usar para preparar las sales farmacéuticamente aceptables de tales  
20 compuestos básicos son aquellos que forman sales que comprenden aniones farmacológicamente aceptables que incluyen, pero que no se limitan a, acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, bromuro, yoduro, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato,  
25 glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidroxinaftoato, isetionato,

lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsulfato, muscato, napsilato, nitrato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, succinato, sulfato, tannato, tartrato, teocato, trietiodida y pamoato. En ciertas condiciones básicos, el compuesto puede formar sales

5 básicas con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos no limitantes de tales sales incluyen sales de metal alcalino o alcalinotérreo y, particularmente sales de calcio, magnesio, sodio, litio, zinc, potasio y de hierro. En una realización específica, la sal farmacéutica aceptable de CRF es acetato de corticorelina.

- 10 En ciertas realizaciones, los conjugados de CRF incluyen CRF con una secuencia de aminoácidos sin modificar, en la que uno o más restos están unidos de manera covalente a polietilenglicol. El CRF se puede modificar mediante unión de forma covalente a un polímero de polietilenglicol mediante uno o más de sus 41 aminoácidos incluyendo, pero sin limitación a lisina,
- 15 histidina, arginina, ácido aspártico, ácido glutámico, serina, así como los grupos  $\alpha$ -aminoácido N-terminal y carboxilato C-terminal de la proteína. Los conjugados de CRF también incluyen variantes añadidas de cisteína de CRF, en las que uno o más restos de cisteína se han insertado en una secuencia de aminoácidos de CRF, o sustituidos por uno o más restos de una de las
- 20 secuencias de CRF. Como se usa en el presente documento, el término "variante añadida de cisteína de CRF" se refiere a CRF que se ha modificado mediante por la inserción de uno o más restos de cisteína en la secuencia de CRF no modificada, o la sustitución de uno o más de los restos en la secuencia de aminoácidos del polipéptido de CRF por restos de cisteína. Las
- 25 variantes añadidas de cisteína de CRF conjugadas, incluyen secuencias de

CRF con restos de cisteína añadidos al extremo N, el extremo C, o tanto el extremo N como el extremo C de una de las secuencias de aminoácidos. Las unidades de polímero de polietilenglicol pueden ser lineales o ramificadas. El conjugado CRF-PEG puede ser administrado por vía intravenosa o por vía  
5 subcutánea mediante inyección.

Existe un gran número de análogos de CRF conocidos en la técnica. Patente de Estados Unidos N° 4.415.558, concedida el 15 de noviembre de 1983, describe la síntesis de CRF de oveja, análogos, y aislamiento del oCRF de extractos de hipotálamo ovino. El OCRF sintético se encontró que reduce la  
10 presión sanguínea.

Un péptido similar en general, sauvagina, se describió en Melchiorri y Negri, "Action of sauvagine on the mesenteric vascular bed of the dog," *Regulatory Peptides* 2: 1 - 13 (1981). Sauvagina es un péptido de 40 aminoácidos y se ha reseñado que tiene actividad biológica INEN la reducción  
15 de la presión sanguínea en mamíferos y que estimulan la secreción de ACTH y  $\beta$ -endorfina.

La Patente de Estados Unidos N° 4.528.189, concedida el 9 de Julio de 1985, y la Patente de Estados Unidos N° 4.533.654, concedida el 6 de agosto de 1985, describe péptidos similares a los de CRF de rata y de oveja y sus  
20 análogos, y se encontró que esta urotensina de lechón blanco y de carpa estimulan respectivamente ACTH y reduce el azúcar en sangre.

Ling *et al.*, "Isolation and characterization of caprine corticotropin-releasing factor," *Biochem Biophys Res Commun.* 122: 1218 - 1224 (1984), describen la estructura de CRF de cabra, que es la misma que para el CRF de  
25 oveja. Esch *et al.*, "Isolation and characterization of the bovine hypothalamic

64

corticotropin-releasing factor," Biochem Biophys Res Commun. 122: 899 - 905 (1984), describen la estructura de CRF bovino que difiere de la de CRF de oveja y de cabra pero solamente en un resto de aminoácido (número 33, que es asparagina, en lugar del número 33 serina de CRF de cabra y de oveja). El  
5 CRF porcino se ha aislado y caracterizado por Patthy *et al.*, "Isolation and amino acid sequence of corticotrophin-releasing factor from pig hypothalamus," Proc Natl Acad Sci USA 82: 8762 - 8766 (1985). El CRF porcino comparte una secuencia de aminoácidos común (restos 1-39) con CRF de rata/humano y difiere de éstos solamente en la posición 40 y 41. El resto 40 puede ser o bien  
10 asparagina o isoleucina y el resto 41 es fenilalanina-amida.

Por "CRF" se entiende en el presente documento Factor de Liberación de Corticotropina de mamífero, incluyendo el que se puede aislar de rata, humana, vaca, cabra, cerdo, u oveja. Los análogos de CRF incluyen sauvagina, urotensina de carpa, y urotensina de lechón (todos los cuales se  
15 han aislado de vertebrados inferiores), y los análogos de estructura de péptidos sintéticos a CRF y se describen en las patentes de Estados Unidos números 4.415.558, 4.489.163, 4.553.654, y 4.528.189, incorporadas en el presente documento por referencia.

## 6.2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

20 En una realización, la dosis diaria total de CRF que se administra a un paciente para tratar o gestionar cáncer o para prevenir la progresión del tumor puede variar entre 1 µg a 100 mg; 2 µg a 50 mg; 5 µg a 25 mg; 10 µg a 20 mg; 50 µg a 10 mg; 100 µg a 5 mg; 500 µg a 3 mg; 1 mg a 2 mg. En una realización, en el presente documento se proporciona una composición o kit  
25 que comprende CRF para uso en el tratamiento o gestión de cáncer, o para

uso en la prevención de la progresión del tumor, preparado para ser administrado a dosis que varían entre 1 µg a 100 mg; 2 µg a 50 mg; 5 µg a 25 mg; 10 µg a 20 mg; 50 µg a 10 mg; 100 µg a 5 mg; 500 µg a 3 mg; 1 mg a 2 mg. En otra realización, la dosis de CRF contenida en la formulación farmacéutica puede variar entre 1 µg a 10 mg. En ciertas realizaciones, la dosis de CRF puede variar entre 0,1 mg a 5 mg, o 0,3 mg a 2 mg. En ciertas realizaciones, la dosis de CRF puede ser aproximadamente 0,3 mg, aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 4 mg o aproximadamente 5 mg. En ciertas realizaciones, la dosis diaria total de CRF puede ser 4 mg a 10 mg. Por ejemplo, la dosis diaria total de CRF puede ser aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 3,0 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 12 mg, 15 mg, aproximadamente 17 mg, o aproximadamente 20 mg. En una realización, el CRF se administra por inyección subcutánea en una cantidad de 0,1 µg/kg a 1000 µg/kg, o está preparado para ser administrado por inyección subcutánea en una cantidad de 0,1 µg/kg a 1000 µg/kg. El CRF puede ser administrado o preparado para ser administrado por vía subcutánea, por vía intravenosa, por vía tópica, por vía intradérmica, por vía transdérmica, por vía intranasal, o vía pulmonar en una cantidad de 1 µg/kg a 500 µg/kg, 2 µg/kg a 100 µg/kg, 2 µg/kg a 80 µg/kg, 4 µg/kg a 40 µg/kg, o 5 µg/kg a 20 µg/kg. Por ejemplo, el CRF puede ser administrado o preparado para ser administrado en dosis de 3 µg/kg, 10 µg/kg, 30 µg/kg, 60 µg/kg, 100 µg/kg y 300 µg/kg. En otra realización, el CRF se administra o prepara para ser administrado mediante infusión intravenosa a una velocidad de 0,1 µg/kg/h a

65

100 µg/kg/h. Por ejemplo, el CRF puede ser administrado o preparado para ser administrado por vía intravenosa a una velocidad de 1 µg/kg/h a 100 µg/kg/h, o 2 µg/kg/h a 80 µg/kg/h, o 2 µg/kg/h a 50 µg/kg/h, o 4 µg/kg/h a 40 µg/kg/h, o 5 µg/kg/h a 20 µg/kg/h.

5           La dosis administrada de CRF puede ser administrada en forma de monodosis (*por ejemplo*, una única inyección en embolada) o durante un periodo de 24 horas (*por ejemplo*, infusión continua con el tiempo o dosis de embolada divididas con el tiempo) y se repite hasta que el paciente experimenta enfermedad estable o regresión, o hasta que el paciente  
10 experimenta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Por ejemplo, enfermedad estable para tumores sólidos en general significa que el diámetro perpendicular de lesiones que se pueden medir no se ha incrementado en el 25% o más desde la última medición. Véase *por ejemplo*, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Guidelines, *Journal of the National cancer*  
15 *Institute* 92(3): 205 - 216 (2000). La enfermedad estable o carencia de de la misma o se determina mediante procedimientos conocidos en la técnica tal como evaluación de los síntomas de paciente, examen físico, visualización del tumor del que se ha formado imagen usando rayos X, CAT, PET, o exploración de MRI y otras modalidades de evaluación comúnmente aceptadas.

20           En otras realizaciones, el CRF se administra o prepara para ser administrado en combinación con otro fármaco ("segundo agente activo") u otra terapia para tratar o gestionar cáncer. Los segundos agentes activos incluyen pequeña moléculas y moléculas grandes (*por ejemplo*, proteínas y anticuerpos), ejemplos cuyos ejemplos se proporcionan en el presente  
25 documento, así como células del tronco o sangre del cordón. Procedimientos, o

terapias, que se pueden usar en combinación con la administración de CRF incluyen, pero no se limitan a, cirugía, inmunoterapia, terapia biológica, terapia de radiación y otras terapias a base de no fármacos actualmente usadas para tratar o gestionar el cáncer. En el presente documento se describen diversas  
5 pautas de administración de CRF solo y / o en terapia de combinación.

Los términos “co-administración” y “en combinación con” incluyen la administración de dos agentes terapéuticos (por ejemplo, el CRF y otro agente anti-canceroso o segundo agente) o bien de manera simultánea, concurrente o secuencial sin ningún límite de tiempo específico. En una realización, ambos  
10 agentes están presentes en la célula o el cuerpo del paciente al mismo tiempo o ejerce su efecto biológico o terapéutico al mismo tiempo. En una realización, los dos agentes terapéuticos están en la misma composición o en forma farmacéutica de monodosis. En otra realización, los dos agentes terapéuticos están en composiciones separadas o en formas farmacéuticas de monodosis.

15 También se proporcionan composiciones farmacéuticas (*por ejemplo*, formas farmacéuticas de monodosis) que se pueden usar en procedimientos, composiciones, y kits descritos en el presente documento. Las composiciones farmacéuticas particulares comprenden CRF y un segundo agente activo.

En una realización, los conjugados de CRF se pueden usar para tratar  
20 cáncer por la administración o preparación a administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un conjugado de CRF.

En otra realización, un procedimiento de tratamiento de cáncer comprende la administración a un paciente en necesidad del mismo de una  
25 composición farmacéutica que comprende CRF químicamente modificado con

polietilenglicol y un diluyente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra realización, se proporciona una composición o kit que comprende CRF químicamente modificado con polietilenglicol y un diluyente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento

5 de cáncer.

Como se usa en el presente documento, el término "farmacéuticamente aceptable" cuando se usa en referencia a las formulaciones de la presente descripción designa que una formulación no da como resultado un nivel inaceptable de irritación en el sujeto al que se administra la formulación

10 mediante cualquier pauta de administración conocida. Que constituye un nivel inaceptable de irritación se podrá determinar fácilmente por los expertos en la técnica y tendrá en cuenta la formación de eritema y escara así como los grados de edema asociados a la administración de la formulación.

### 6.3 PAUTAS DE DOSIFICACIÓN

En cualquiera de los procedimientos, composiciones, y kits, descritos anteriormente CRF se puede administrar o preparar para ser administrado una vez al día o múltiples veces al día. Por ejemplo, las dosificaciones de CRF se pueden administrar o preparar para ser administrados cada hora, cada dos horas, cada tres horas, cada cuatro horas, cada seis horas, cada ocho horas,

20 cada 12 horas o cada 24 horas. De manera alternativa, el CRF se puede administrar o preparar para ser administrado una vez cada dos, tres, cuatro, cinco o seis días. En ciertas realizaciones, el CRF se puede administrar o preparar para ser administrado una vez a la semana, una vez cada dos, tres o cuatro semanas o una vez al mes.

25 De manera adicional, el CRF se ha mostrado que es bien tolerado

cuando se administra durante largos periodos de tiempo. Por lo tanto, un paciente al que se administra CRF puede ser colocado en una pauta de dosificación en la que el paciente recibe, por ejemplo, acetato de corticorelina durante un periodo largo de tiempo. En ciertas realizaciones, el paciente puede

5 recibir administraciones de CRF durante un periodo de 3 días, 4, días, 5 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, o 4 semanas o más, o el CRF se puede preparar para ser administrado durante un periodo de 3 días, 4, días, 5 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, o 4 semanas o más. En todavía otras realizaciones un paciente puede recibir CRF durante un periodo de 1 mes, 2

10 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses o más. En ciertas realizaciones, el paciente puede recibir administraciones de CRF durante un periodo de 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses o más. En algunos casos el paciente puede recibir CRF durante un periodo de 1 un año o más. En ciertas realizaciones, el paciente puede recibir administraciones de CRF

15 durante un periodo de 1 año o más.

En una realización, para cualquiera de los procedimientos, composiciones, y kits descritos anteriormente, la dosis diaria total de CRF puede variar entre aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg. En otra realización, la dosis diaria total de CRF contenida en la formulación

20 farmacéutica puede variar entre 1 µg a 10 mg. En ciertas realizaciones, la dosis de CRF puede variar entre 0,1 mg a 5 mg, o 0,3 mg a 2 mg. En ciertas realizaciones, la dosis del CRF puede ser aproximadamente 0,3 mg, aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 4 mg o aproximadamente 5 mg. En ciertas realizaciones, la

25 dosis diaria total de CRF puede ser 4 mg a 10 mg. Por ejemplo, la dosis diaria

67

total de CRF puede ser aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 2,5, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 12 mg, 15 mg, aproximadamente 17 mg, o aproximadamente 20 mg. El CRF se puede administrar o preparar para ser administrado una vez al día o múltiples veces al día hasta que se alcanza la dosis deseada de CRF. Por ejemplo, 0,5 mg o 1,0 mg de CRF se pueden administrar o preparar para ser administrados 2 veces al día para lograr una dosis diaria total de 1 mg o 2 mg de CRF. De manera alternativa, 0,5 mg o 1,0 mg de CRF se puede administrar o preparar para ser administrados 4 veces al día para lograr una dosis diaria total de 2 mg o 4 mg de CRF.

En ciertas realizaciones, el CRF se administra o prepara para ser administrado dos veces al día. En ciertas realizaciones, el CRF se administra o prepara para ser administrado dos veces al día en una dosis diaria total de 1 mg.

El CRF también se puede administrar o preparar para ser administrado conjuntamente con una terapia adicional anti-cáncer. Los tratamientos anti-cáncer incluyen radioterapia, quimioterapia, terapia fotodinámica, cirugía u otra inmunoterapia. Quimioterapia puede incluir la administración de agentes anti-neoplásicos, anti-proliferativos, anti-mitóticos tal como los descritos en la Sección 6.2.

En otra realización preferida, el CRF se administra o prepara para ser administrado a un paciente que recibe terapia de radiación para el tratamiento de cáncer. Para el tratamiento por radiación, la radiación puede ser rayos gamma o rayos X. Los procedimientos abarcan la administración de CRF a un

paciente que recibe terapia de radiación, tal como terapia de radiación de rayos externos, implante intersticial de radioisótopos (I-125, paladio, o iridio), radioisótopos tal como estroncio-89, terapia de radiación torácica, terapia de radiación de P-32 intraperitoneal, y / o total terapia de radiación abdominal y  
5 pélvica. Para una revisión general de terapia de radiación, véase Hellman, Capítulo 16: Principles of cancer Management: Radiation Therapy, 6ª edición, 2001, DeVita et al., eds., J.B. Lippencott Company, Philadelphia.

Cuando el CRF se administra o prepara para ser administrado con agentes anti-cancerosos, el CRF y el agente anti-canceroso se puede  
10 administrar o preparar para ser administrado de manera secuencial o simultánea. Si se administra o prepara para ser administrado de manera secuencial, el orden de administración es flexible.

En ciertas realizaciones, el CRF descrito en el presente documento se administra o prepara para ser administrado por inyección subcutánea en una  
15 cantidad de 0,1 µg/kg a 1000 µg/kg. El CRF se puede administrar o preparar para ser administrado por vía subcutánea en una cantidad de 1 µg/kg a 500 µg/kg, 2 µg/kg a 100 µg/kg, 2 µg/kg a 80 µg/kg, 4 µg/kg a 40 µg/kg, o 5 µg/kg a 20 µg/kg. Por ejemplo, el CRF se puede administrar o preparar para ser administrado en dosis de 10 µg/kg, 30 µg/kg, 60 µg/kg, 100 µg/kg y 300 µg/kg.

20 En otras realizaciones, el CRF descrito en el presente documento se puede administrar o preparar para ser administrado por inyección subcutánea en una cantidad de 1 µg a 100 mg. El CRF se puede administrar o preparar para ser administrado por vía subcutánea en una cantidad de 1 µg a 80 mg, 10 µg a 50 mg, 100 µg a 40 mg, 300 µg a 10 mg, 600 µg a 1 mg, y 800 µg a 1 mg.  
25 Por ejemplo, el CRF se puede administrar o preparar para ser administrado por

68

vía subcutánea en dosis de 100 µg, 300 µg, 600 µg, 1 mg, 2 mg, 2,5 mg, 3 mg, 4 mg y 5 mg.

El CRF administrado por vía subcutánea se puede administrar o preparar para ser administrado una vez al día o múltiples veces al día. Por ejemplo, las dosificaciones de CRF administrado por vía subcutánea se puede administrar o preparar para ser administrado cada hora, cada dos horas, cada tres horas, cada cuatro horas, cada seis horas, cada ocho horas o cada 12 horas. De manera alternativa, el CRF se puede administrar o preparar para ser administrado una vez cada dos, tres, cuatro, cinco o seis días. En ciertas realizaciones CRF se puede administrar o preparar para ser administrado una vez a la semana, una vez cada dos, tres o cuatro semanas o una vez al mes. Las dosificaciones de CRF que se administran o preparan para ser administrados una vez a la semana o más se pueden administrar en la forma de liberación prolongada. Por ejemplo, la presente descripción incluye procedimientos de gestión o tratamiento de tumores que comprende la administración a un paciente, preferiblemente un ser humano, en necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de, *por ejemplo*, acetato de corticorelina por inyección subcutánea. La presente descripción también incluye el uso de CRF para la gestión o tratamiento de tumores en un paciente preparado para ser administrado por vía subcutánea.

Como se usa en el presente documento, y salvo que se especifique de otra manera, los términos "cantidad terapéuticamente eficaz" y "cantidad eficaz" de un compuesto se refiere a una cantidad suficiente para proporcionar un efecto terapéutico en el tratamiento, prevención y / o gestión de una enfermedad, para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la

enfermedad o trastorno a tratar. Los términos “cantidad terapéuticamente eficaz” y “cantidad eficaz” pueden abarcar una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita síntomas o causas de la enfermedad o trastorno o potencia la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

- 5 Corticorelina también se puede administrar o prepara para ser administrada por otras vías parenteral de administración tal como, pero sin limitación a, inyecciones intradérmica e intramuscular, e infusiones intravenosas o intraóseas. Por ejemplo, el CRF se puede administrar o preparar para ser administrado por infusión intravenosa a una velocidad de 0,1  
10  $\mu\text{g/kg/h}$  a  $100 \mu\text{g/kg/h}$ . Por ejemplo, el CRF se puede administrar o preparar para ser administrado por vía intravenosa a una velocidad de  $1 \mu\text{g/kg/h}$  a  $100 \mu\text{g/kg/h}$ , o  $2 \mu\text{g/kg/h}$  a  $80 \mu\text{g/kg/h}$ , o  $2 \mu\text{g/kg/h}$  a  $50 \mu\text{g/kg/h}$ , o  $4 \mu\text{g/kg/h}$  a  $40 \mu\text{g/kg/h}$ , o  $5 \mu\text{g/kg/h}$  a  $20 \mu\text{g/kg/h}$ .

- En otras realizaciones CRF se puede administrar o preparar para ser  
15 administrado por vía intravenosa en una cantidad de  $1 \mu\text{g/kg}$  a  $1000 \mu\text{g/kg}$ . Por ejemplo CRF se puede administrar o preparar para ser administrado por vía intravenosa en una cantidad de  $1 \mu\text{g/kg}$  a  $100 \mu\text{g/kg}$ , o  $2 \mu\text{g/kg}$  a  $80 \mu\text{g/kg}$ , o  $2 \mu\text{g/kg}$  a  $50 \mu\text{g/kg}$ , o  $4 \mu\text{g/kg}$  a  $40 \mu\text{g/kg}$ , o  $5 \mu\text{g/kg}$  a  $20 \mu\text{g/kg}$ . Por ejemplo, el CRF se puede administrar o preparar para ser administrado en dosis de 0,5  
20  $\mu\text{g/kg}$  a  $1 \mu\text{g/kg}$ , o  $2 \mu\text{g/kg}$  a  $8 \mu\text{g/kg}$ , o  $4 \mu\text{g/kg}$  a  $8 \mu\text{g/kg}$ , o  $5 \mu\text{g/kg}$ .

- El CRF se puede administrar o preparar para ser administrado por vía intravenosa durante un período de una hora o menos de una hora. En ciertas realizaciones CRF se puede administrar o preparar para ser administrado por vía intravenosa durante un período de una hora o más. Por ejemplo, las  
25 dosificaciones de CRF administradas por vía intravenosa, descritas

anteriormente se pueden administrar o preparar para ser administradas durante un período de 10 min., 30 min., 45 min., una hora, dos horas, cuatro horas, ocho horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas o 72 horas.

En cierta realización las pautas de dosificación comprenden la administración de CRF con un esteroide. El CRF y el esteroide se pueden administrar de manera secuencial o simultánea. Si se administra de manera secuencial, el orden de administración es flexible. En una realización específica, el CRF se administra por vía subcutánea. En otra realización específica, el esteroide, tal como dexametasona, se administra por vía oral.

10

#### 6.4 SEGUNDOS AGENTES ACTIVOS

En los procedimientos y composiciones y usos proporcionados en el presente documento, el CRF se puede usar con o combinar con otros compuestos farmacológicamente activos ("segundos agentes activos"). Se cree que ciertas combinaciones funcionan de manera sinérgica en el tratamiento de tipos de cánceres particulares. El CRF también puede funcionar para aliviar los efectos adversos asociados a ciertos segundos agentes activos, y algunos segundos agentes activos se pueden usar para aliviar los efectos adversos asociados a CRF.

Uno o más segundos ingredientes o agentes activos se pueden usar en los procedimientos y composiciones y usos proporcionados en el presente documento conjuntamente con CRF. Segundos agentes activos pueden ser moléculas grandes (*por ejemplo*, proteínas) o moléculas pequeñas (*por ejemplo*, moléculas sintéticas inorgánicas, organometálicas u orgánicas).

Ejemplos de agentes activos de moléculas grandes incluyen, pero no se

25

limitan a, factores de crecimiento hematopoyéticos, citocinas, y anticuerpos monoclonales y policlonales, particularmente los anticuerpos terapéuticos para antígenos de cáncer. Los agentes activos de moléculas grandes típicos son moléculas biológicas, tales como proteínas de origen natural o fabricadas  
 5 sintéticamente. Proteínas que son particularmente útiles en los procedimientos y composiciones proporcionados en el presente documento incluyen proteínas que estimulan la supervivencia y / o proliferación de células precursoras hematopoyéticas y células poyéticas inmunológicamente activas *in vitro* o *in vivo*. Otros estimulan la división y diferenciación de progenitores eritroides  
 10 encargados en células *in vitro* o *in vivo*. Proteínas particulares incluyen, pero no se limitan a: interleucinas, tal como IL-2 (incluyendo IL-II recombinante ("rIL2") e IL-2 de viruela del canario), IL-10, IL-12, e IL-18; interferones, tal como interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta-I a, e interferón gamma-I b; GM-CSF y GM-CSF; y EPO.

15 Proteínas particulares que se pueden usar en los procedimientos y composiciones y usos incluyen, pero no se limitan a: filgrastim, que se vende en los Estados Unidos bajo el nombre comercial de NEUPOGEN® (Amgen, Thousand Oaks, CA); sargramostim, que se vende en los Estados Unidos bajo el nombre comercial de LEUKINE® (Immunex, Seattle, WA); y EPO  
 20 recombinante, que se vende en los Estados Unidos bajo el nombre comercial de EPOGEN® (Amgen, Thousand Oaks, CA).

Las formas recombinantes y mutadas de GM-CSF se pueden preparar como se describe en las patentes de Estados Unidos números 5.391.485; 5.393.870; y 5.229.496; todas las cuales se incorporan en el presente  
 25 documento por referencia. Las formas recombinantes y mutadas de G-CSF se

pueden preparar como se describe en las patentes de Estados Unidos números 4.810.643; 4.999.291; 5.528.823; y 5.580.755; todas las cuales se incorporan en el presente documento por referencia.

También se proporcionan para uso en combinación con CRF proteínas  
5 nativas, de origen natural, y recombinantes. También están abarcados  
mutantes y derivados (*por ejemplo*, formas modificadas) de proteínas de origen  
natural que muestran, *in vivo*, al menos algo de actividad farmacológica de las  
proteínas en las que están basadas. Ejemplos de mutantes incluyen, pero no  
se limitan a, proteínas que tienen uno o más restos de aminoácidos que se  
10 diferencian de los restos correspondientes en las formas de origen natural de  
las proteínas. También abarcadas por el el término "mutantes" están las  
proteínas que carecen de restos de carbohidratos presentes normalmente en  
sus formas de origen natural (*por ejemplo*, formas no glicosiladas). Ejemplos de  
derivados incluyen, pero no se limitan a, derivados pegilados y fusión proteínas  
15 de fusión, tales como proteínas formadas mediante la fusión de IgG1 o IgG3 a  
la proteína o parte activa de la proteína de interés. Véase, *por ejemplo*,  
Penichet, M.L. y Morrison, S.L., *J. Immunol. Methods* 248: 91 - 101 (2001).

Anticuerpos que se pueden usar en combinación con CRF incluyen  
anticuerpos monoclonales y policlonales. Ejemplos of anticuerpos incluyen,  
20 pero no se limitan a, trastuzumab (HÉRCEPTIN®), rituximab (RITUXAN®),  
bevacizumab (AVASTIN™), pertuzumab (OMNITARG™), tositumomab  
(BEXXAR®), edrecolomab (PANOREX®), y G250. El CRF también se puede  
combinar con o usar en combinación con, anticuerpos anti-TNF- $\alpha$ .

Agentes activos de moléculas grandes pueden ser administrados en la  
25 forma de vacunas anti-cáncer. Por ejemplo, vacunas que secretan o provocan

la secreción de citocinas tal como IL-2, G-CSF, y GM-CSF se pueden usar en los procedimientos y composiciones farmacéuticas proporcionados. Véase, *por ejemplo*, Emens, L.A., *et al.*, *Curr. Opinion Mol. Ther.* 3(1): 77 - 84 (2001).

Segundos agentes activos que son moléculas pequeñas también se pueden usar para aliviar los efectos adversos asociados con la administración de CRF. Sin embargo, como algunas moléculas grandes, muchas se cree que son capaces de proporcionar un efecto sinérgico cuando se administra con (*por ejemplo*, antes, después, o simultáneamente) CRF. Ejemplos de agentes segundos agentes activos de moléculas pequeñas incluyen, pero no se limitan a, agentes anti-cancerosos, antibióticos, agentes inmunosupresores, y esteroides.

Ejemplos de agentes anti-cancerosos incluyen, pero no se limitan a: acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; amsacrina; anastrozol; antramina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar de sodio; bropirimina; busulfan; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; celecoxib (inhibidor de COX-2); clorambucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; clorhidrato de daunorubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato de; clorhidrato de eflornitina;

- elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fludarabina; fosfato; 5 fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecins de sodio; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiurea; clorhidrato de idarubicina; ifosfamida; ilmofosina; iproplatino; irinotecan; clorhidrato de irinotecan; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol de sodio; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; 10 clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalan; menogarilo; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato de sodio; metoprina; meturedepa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogillina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatino; oxisuran; paclitaxel; 15 pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobroman; piposulfan; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero de sodio; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puromicina; clorhidrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato de sodio; 20 esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan de sodio; taxotero; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; 25 glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de

uracilo; uredepa; vaporeotida; verteporfina (VISUDYN<sup>TM</sup>); terapia fotodinámica de verteporfin; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol;  
 5 zeniplatino; zinostatina; y clorhidrato de zorubicina.

Otros fármacos anti-cancerosos incluyen, pero no se limitan a: 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina;  
 10 amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína-1 morfogenética anti-dorsalización; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplaston; oligonucleótidos no codificantes; glicinato de afidicolina; moduladores del gen de apoptosis; reguladores de apoptosis; ácido apurínico;  
 15 ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetron; azatoxina; azatirosina; derivados de baccatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno;  
 20 bisaziridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfostina C; derivados de camptotecina; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de la caseína quinasa (ICOS); castanoespermina; cecropin B; cetorelix;  
 25 clorinas; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina;

análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; citarabina; ocfosfato; factor  
5 citolítico; citostatin; dacliximab; decitabina; dehidrodidemnin B; deslorelin; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; diaziquona; didemnina B; didox; dietilnorspermine; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol, 9-; dioxamicina; difenil espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetron; doxifluridina; doxorubicina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen;  
10 ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógeno; antagonistas de estrógeno; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinide; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorunicina; forfenimex;  
15 formestano; fostriecina; fotemustina; gadolinio texafirina; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de la gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutación; hepsulfam; heregulina; bisacetamida de hexametileno; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imatinib (*por ejemplo*, GLEEVEC®); imiquimod; péptidos inmunoestimulantes;  
20 inhibidor del receptor del factor -1 de crecimiento de tipo insulina; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetron; jasplakinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinan; leptolstatin; letrozol; factor  
25 inhibidor de leucemia; interferones alfa de leucocitos;

leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliaminas lineal; péptido lipófilo disacárido; compuestos de platino lipófilos; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; loxoribina; lurtotecan; lutetio texafirina; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; 5 mannostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteinasa de matriz; menogarilo; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; saporina del factor de crecimiento de fibroblastos de mitotoxina; mitoxantrona; 10 mofaroteno; molgramostim; Erbitux, gonadotrofina coriónica humana; monofosforil lípido A+sk de la pared celular de miobacterias; mopidamol; agente anticáncer de mostaza; micaperóxido B; extracto de la pared celular de micobacterias; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; 15 nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridronico; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; nitróxido antioxidante; nitrulina; oblimersen (GENASENSE®); O<sup>6</sup>-bencilguanina; octreotida; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetron; ondansetron; oracina; inductor de citosina oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino (ELOXATN™); oxaunomicina; 20 paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato sódico de pentosan; pentostatina; pentrozol; perflubron; perfosfamida; alcohol perilílico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanilo; clorhidrato de 25 pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del

activador de plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo platino-triamina; porfímero de sodio; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de proteasoma; modulador inmune a base de proteína A; inhibidor de la proteína quinasa C; inhibidores de la proteína quinasa C, microalgal; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxietileno de hemoglobina piridoxilado; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetron; inhibidores de ras farnesil proteína transferasa; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; RII retinamida; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safingol; saintopina; SarCNU; sarcositol A; sargramostim; Sdi 1 miméticos; semustina; inhibidor 1 derivado de senescencia; oligonucleótidos codificantes; inhibidores de la transducción de señal; sizofiran; sobuzoxana; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermin; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongiostatina 1; escualamina; estipiámina; inhibidores de estromelisina; sulfinosina; antagonista de péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; eswainsonina; talimustina; metiodida de tamoxifen; tauromustina; tazaroteno; tecogalan de sodio; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temoporfin; teniposida; tetraclorodecaoxida; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinan; hormona estimuladora de tiroides; etil etiopurpurina de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina;

tropisetron; turosterida; inhibidores de la tirosina quinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento del seno urogenital; antagonistas del receptor de la uroquinasa; vapreotida; variolina B; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol;  
 5 zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y zinostatina estimalamer.

Los segundos agentes activos específicos incluyen, pero no se limitan a, rituximab, oblimersen (GENASENSE®), remicade, docetaxel (TAXOTERE®), celecoxib, melfalan, dexametasona (DECADRON®), esteroides, gemcitabina, cisplatino, la temozolomida, etopósido, ciclofosfamida, la temozolomida  
 10 (TEMODAR®), carboplatino, procarbazona, gliadel, tamoxifen, topotecan, metotrexato, ARISA®, taxol, taxotere, fluorouracilo, 5-fluorouracilo, leucovorina, irinotecan, xeloda, CPT-11, interferón alfa, interferón alfa pegilado (*por ejemplo*, PEG INTRÓN-A), capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino (PARAPLATIN®), daunorubicina liposomal, citarabina, doxetaxol, paclitaxel,  
 15 vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxina, busulfan, prednisona, bisfosfonato, trióxido arsénico, vincristina, doxorubicina (DOXIL®), paclitaxel (TAXOL®), ganciclovir, adriamicina, fosfato sódico de estramustina (EMCIT®), sulindac, y etopósido.

En ciertas realizaciones, el segundo agente activo es etopósido, daunomicina, actinomicina D, mitomicina C, cisplatino, carboplatino,  
 20 premetrexado, metotrexato, Ara-C, 5-Fu, wortmannina, gemcitabina, geldanamicina o una combinación de los mismos.

#### **6.5 TERAPIA DE COMBINACIÓN CON UN SEGUNDO AGENTE ACTIVO**

25 En ciertas realizaciones, los procedimientos proporcionados en el

74

presente documento comprenden la administración de CRF en combinación con uno o más segundos agentes activos, y opcionalmente en combinación con terapia de radiación o cirugía. En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporciona una composición o kit que comprende CRF uno o  
5 más segundos agentes activos para los usos descritos en el presente documento, preparados para administrarse opcionalmente en combinación con terapia de radiación o cirugía. La administración de CRF y los segundos agentes activos a un paciente se puede producir de manera simultánea o secuencial por las mismas o diferentes vías de administración. La idoneidad de  
10 una vía de administración particular empleada para un agente activo particular dependerá del propio agente activo (*por ejemplo*, si se puede administrar por vía oral sin la descomposición antes de entrar en el torrente sanguíneo) y la enfermedad que se está tratando. Las vías de administración recomendadas para los segundos agentes activos son conocidas por los expertos en la  
15 técnica. Véase, *por ejemplo*, *Physicians' Desk Reference*, 1755-1760 (56<sup>a</sup> ed., 2002).

En una realización, el segundo agente activo se administra o prepara para ser administrado por vía intravenosa o por vía subcutánea y una o dos veces al día en una cantidad de entre aproximadamente 1 a aproximadamente  
20 1.000 mg, entre aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, entre aproximadamente 10 a aproximadamente 375 mg, o entre aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg. En ciertas realizaciones, el segundo agente activo es rituximab, oblimersen (GENASENSE<sup>®</sup>), GM-CSF, G-CSF, EPO, taxotere, irinotecan, dacarbazina, ácido transretinoico, topotecan, pentoxifilina,  
25 ciprofloxacina, dexametasona, vincristina, doxorubicina, inhibidor de COX-2,

IL2, IL8, IL18, IFN, Ara-C, vinorelbina, o una combinación de los mismos. En ciertas realizaciones, el segundo agente activo es etopósido, daunomicina, actinomicina D, mitomicina C, cisplatino, carboplatino, premetrexado, metotrexato, Ara-C, 5-Fu, wortmannina, geldanamicina, gemcitabina, o una  
5 combinación de los mismos.

En otra realización, en el presente documento se proporcionan procedimientos de tratamiento o gestión de tumores malignos hematológicos, que comprenden la administración de CRF conjuntamente con (*por ejemplo*, antes, durante o después) terapia convencional que incluyen, pero no se limitan  
10 a, cirugía, inmunoterapia, terapia biológica, terapia de radiación, u otra terapia a base de no fármacos actualmente usada para tratar o gestionar cáncer. En otra realización, en el presente documento se proporciona CRF para uso en el tratamiento o gestión de malignidades hematológicas, en la que el CRF está preparado para ser administrado conjuntamente con (*por ejemplo*, antes,  
15 durante o después) terapia convencional que incluyen, pero no se limitan a, cirugía, inmunoterapia, terapia biológica, terapia de radiación, u otra terapia a base de no fármacos actualmente usada para tratar o gestionar cáncer. Sin estar limitado a ninguna teoría, se cree que el CRF puede proporcionar efectos aditivos o sinérgicos cuando se proporciona de manera simultánea con terapia  
20 convencional.

En ciertas realizaciones, el segundo agente activo se coadministra o está preparado para ser coadministrado con CRF, o se administra o prepara para ser administrado con 1-50 horas de retraso. En ciertas realizaciones, el CRF se administra primero seguido de administración con el segundo agente  
25 activo con 1-50 horas de retraso. En ciertas realizaciones, el segundo agente

activo se administra primero seguido de administración de CRF con 1-50 horas de retraso. En ciertas realizaciones, el retraso es de 24 horas. En ciertas realizaciones, el CRF es CRF pegilado.

En una realización, el CRF se administra o prepara para ser administrado en una cantidad entre 1  $\mu\text{g/kg}$  a 1,000  $\mu\text{g/kg}$ , entre 1  $\mu\text{g/kg}$  a 100  $\mu\text{g/kg}$ , entre 2  $\mu\text{g/kg}$  a 80  $\mu\text{g/kg}$ , entre 2  $\mu\text{g/kg}$  a 50  $\mu\text{g/kg}$ , entre 4  $\mu\text{g/kg}$  a 40  $\mu\text{g/kg}$ , o entre 5  $\mu\text{g/kg}$  a 20  $\mu\text{g/kg}$  solo o en combinación con un segundo agente activo descrito en el presente documento, antes de, durante o después de la terapia convencional.

10 En ciertas realizaciones, el segundo agente activo es temozolomida. En ciertas realizaciones, el CRF es CRF pegilado y el segundo agente activo es temozolomida.

En ciertas realizaciones, la dosis diaria de de temozolomida está entre aproximadamente 1 a aproximadamente 5.000 mg, entre aproximadamente 1 a aproximadamente 1.000 mg, o entre aproximadamente 10 a 500 mg al día. En ciertas realizaciones, la dosis diaria de temozolomida es aproximadamente 10 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 83 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 98 mg, aproximadamente 105 mg, aproximadamente 112 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 128 mg, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 143 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 158 mg, aproximadamente 165 mg, aproximadamente 173 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 188 mg, aproximadamente 195 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente

255 mg, aproximadamente 260 mg, aproximadamente 270 mg, aproximadamente 280 mg, aproximadamente 285 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 315 mg, aproximadamente 320 mg, aproximadamente 330 mg, aproximadamente 340 mg, aproximadamente 345 mg, aproximadamente 360 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 380 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 420 mg, aproximadamente 440 mg, aproximadamente 460 mg, aproximadamente 480 mg, o aproximadamente 500 mg.

En ciertas realizaciones, la temozolomida se administra o prepara para ser administrada en una cantidad que varía entre aproximadamente 10 a aproximadamente 500  $\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ , entre aproximadamente 50 a aproximadamente 250  $\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ , o aproximadamente 75 a aproximadamente 200  $\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ . En ciertas realizaciones, la temozolomida se administra o prepara para ser administrada en una cantidad de aproximadamente 10  $\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ , aproximadamente 20  $\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ , aproximadamente 30  $\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ , aproximadamente 40  $\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ , aproximadamente 50  $\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ , aproximadamente 75  $\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ , aproximadamente 100  $\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ , aproximadamente 125  $\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ , aproximadamente 150  $\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ , aproximadamente 175  $\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ , o 200 aproximadamente  $\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ .

La dosis administrada también se puede expresar en unidades diferentes de las de  $\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ . Por ejemplo, dosis para administración parenteral se puede expresar como  $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ . Los expertos en la técnica conocerán fácilmente como convertir dosis de  $\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$  a  $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$  proporcionados o bien la altura o peso de un sujeto o ambos (véase, [www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm](http://www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm)).

En ciertas realizaciones, la temozolomida se administra o prepara para ser administrada cíclicamente. En ciertas realizaciones, la temozolomida se administra o prepara para ser administrada diariamente en monodosis o dosis divididas durante cinco días, una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, cinco semanas, seis semanas, ocho semanas, diez semanas, quince semanas, o veinte semanas, seguido de un período de descanso de aproximadamente 1 día a aproximadamente diez semanas. En ciertas realizaciones, la temozolomida se administra o prepara para ser administrada diariamente en monodosis o dosis divididas durante cinco días, una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, cinco semanas, seis semanas, u ocho semanas con un período de descanso de 1, 3, 5, 7, 9, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 29 ó 30 días. En ciertas realizaciones, el período de descanso es 7 días. En ciertas realizaciones, el período de descanso es 14 días. En ciertas realizaciones, el período de descanso es 23 días. En ciertas realizaciones, el período de descanso es un período que es suficiente para la recuperación de médula ósea. En ciertas realizaciones, el período de descanso es un período que es suficiente para la recuperación de neutrófilos. En ciertas realizaciones, el período de descanso es un período que es suficiente para la recuperación de plaquetas. La frecuencia, número, y longitud de ciclos de dosis puede ser aumentada o disminuida.

En ciertas realizaciones, la temozolomida se administra o prepara para ser administrada diariamente durante cuatro semanas, seguido de seis ciclos de tratamiento de mantenimiento. En ciertas realizaciones, la temozolomida se administra o prepara para ser administrada en el ciclo 1 una vez al día durante cinco días, seguido de un período de descanso de veintitrés (23) días. En

ciertas realizaciones, la temozolomida se administra o prepara para ser administrada en cada uno de los ciclos de 2 a 6 una vez al día durante cinco días, seguido de un período de descanso que es suficiente para la recuperación de neutrófilos y plaquetas. En ciertas realizaciones, cada uno de los ciclos 2 a 6 comienza cuando el recuento de neutrófilos absoluto (ANC) excede de  $1,5 \times 10^9/l$  y el recuento de plaquetas excede de  $100 \times 10^9/l$ . En ciertas realizaciones, la administración de temozolomida durante los ciclos 1 a 6 se puede discontinuar si ANC es inferior a  $1 \times 10^9/l$  o recuento de plaquetas es inferior a  $50 \times 10^9/l$ . La dosificación en cada ciclo se puede aumentar o disminuir.

En ciertas realizaciones, la temozolomida se administra o prepara para ser administrada por vía oral a  $75 \text{ mg/m}^2$  diariamente durante 42 días junto con 400 de radioterapia focal (60Gy administrada en fracciones de 30) seguido de tratamiento de mantenimiento. Cuatro semanas después de completar la temozolomida y radioterapia, la temozolomida se administra o prepara para ser administrada durante 6 ciclos adicionales de tratamiento de mantenimiento. En el ciclo 1, la temozolomida se administra o prepara para ser administrada a  $150 \text{ mg/m}^2$  una vez al día durante 5 días seguido de 23 días sin tratamiento. Al comienzo del ciclo 2, la dosis se aumenta hasta  $200 \text{ mg/m}^2$ , si la toxicidad no hematológica de los criterios de toxicidad común (CTC) durante el ciclo 1 no es mayor que el Grado 2 (excepto para alopecia, náuseas, y vómitos), recuento de neutrófilos absoluto (ANC) no es menor que  $1,5 \times 10^9/l$ , y el recuento de plaquetas no es menor que  $100 \times 10^9/l$ . La dosis permanece a  $200 \text{ mg/m}^2$  por día durante los primeros 5 días de cada ciclo posterior excepto si se produce toxicidad. Si la dosis no se aumenta en el ciclo 2, no se debe hacer el aumento

97

en los ciclos posteriores.

En ciertas realizaciones, la dosis diaria de temozolomida se ajusta de acuerdo con los recuentos de neutrófilos y plaquetas.

En otra realización, los procedimientos proporcionados en el presente documento comprenden: a) la administración a un paciente en necesidad del mismo, de una dosis de aproximadamente 1 mg a 20 mg de CRF y b) la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de cuidado de apoyo. En otra realización, en el presente documento se proporciona CRF preparado para ser administrado en una dosis de aproximadamente 1 mg a 20 mg y con una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de cuidado de apoyo.

El término “el agente de cuidado de apoyo” se refiere a cualquier sustancia que trata, previene o dirige un efecto adverso de tratamiento de CRF.

El agente de cuidado de apoyo es cualquier sustancia que trata, previene o dirige un efecto adverso de tratamiento de CRF y se administra de acuerdo con la pauta de dosificación apropiado para esa sustancia. Por ejemplo, diferentes agentes de cuidado de apoyo para tratar náuseas tienen diferentes pautas de dosificación. Aunque algunas se administran de manera profiláctica, otras se coadministran con CRF aunque todavía otras se administran después de la administración de CRF. Los ejemplos ilustrativos de agentes de cuidado de apoyo sus dosis y pautas de dosificación se encuentran en The Physician's Desk Reference.

6.6

COMPOSICIONES

Y

FORMAS FARMACÉUTICAS

Los procedimientos proporcionados en el presente documento usan

composiciones farmacéuticas que contienen CRF y vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como diluyentes o adyuvantes, o en combinación con otro ingrediente activo, tal como otro agente anti-canceroso. En la práctica clínica el CRF se puede administrar o preparar para ser  
5 administrado por cualquier vía convencional, incluyendo, pero sin limitación a, vía oral, parenteral, rectal o mediante inhalación (*por ejemplo*, en la forma de aerosoles). En una realización, el CRF se administra o prepara para ser administrado por una inyección subcutánea. En otra realización, el CRF se administra o prepara para ser administrado por inyección IV.

10 En una realización, los procedimientos, composiciones, y kits proporcionados en el presente documento usan composiciones farmacéuticas que contienen acetato de corticorelina como el ingrediente activo a administrar de acuerdo con los procedimientos descritos en el presente documento. El acetato de corticorelina se puede formular con un vehículo farmacéuticamente  
15 aceptable. Las formulaciones farmacéuticas de la presente descripción pueden tener la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones que incluyen acetato de corticorelina, y un diluyente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas de la presente descripción se formulan para inyección en embolada subcutánea.

20 En otra realización, los procedimientos, composiciones, y kits proporcionados en el presente documento usan composiciones farmacéuticas que contienen acetato de corticorelina formulado para inyección subcutánea proporcionado para tratamiento de tumores. En ciertas realizaciones, la administración de formulaciones subcutáneas de acetato de corticorelina puede  
25 dar como resultado la administración menos frecuente de acetato de

cortico-relina que la administración de otras formulaciones no subcutáneas de acetato de cortico-relina. La administración menos frecuente de acetato de cortico-relina puede dar como resultado un mayor acatamiento por el paciente. De manera adicional, en otras realizaciones, la administración de formulaciones subcutáneas de acetato de cortico-relina puede dar como resultado menores efectos secundarios asociados a la administración de formulaciones no subcutáneas de acetato de cortico-relina.

En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan procedimientos de prevención de la progresión del tumor en un paciente por la administración de composiciones farmacéuticas que contienen un conjugado de CRF como el ingrediente activo. El conjugado de CRF puede ser formulado con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Debido al incremento de la semivida del conjugado de CRF, las composiciones farmacéuticas pueden contener una dosis menor de CRF. Las formulaciones farmacéuticas de la presente descripción pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones que incluyen un conjugado de CRF, tal como CRF químicamente modificado con polietilenglicol, y un diluyente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, dependiendo de la vía de administración.

Las composiciones para la administración parenteral pueden ser emulsiones o soluciones estériles. Se puede hacer uso, en forma de disolvente o vehículo, de propilenglicol, un polietilenglicol, aceites vegetales, en particular aceite de oliva, o ésteres orgánicos inyectables, por ejemplo oleato de etilo. Estas composiciones también pueden contener adyuvantes, en particular agentes humectantes, isotónicos, emulsionantes, dispersantes y estabilizantes. Se puede llevar a cabo la esterilización de diversas formas, por ejemplo usando

un filtro bacteriológico, por radiación o por calentamiento. Se pueden preparar en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver en el momento de uso en agua estéril o cualquier otro medio estéril inyectable.

Las composiciones pueden ser aerosoles. Para uso en la forma de aerosoles líquidos, las composiciones pueden ser soluciones estériles estables o composiciones sólidas disueltas en el momento de uso en agua estéril sin pirógenos, en solución salina o cualquier otro vehículo farmacéuticamente aceptable. Para uso en la forma de aerosoles secos propuestos para que sean inhalados directamente, el principio de divide finamente y se combina con un diluyente o vehículo sólido soluble en agua, por ejemplo dextrano, manitol o lactosa.

Las composiciones farmacéuticas se pueden usar en la preparación de formas farmacéuticas individuales, de monodosis. Las composiciones y formas farmacéuticas comprenden CRF y uno o más excipientes.

Las composiciones y formas farmacéuticas también pueden comprender uno o más ingredientes activos adicionales. Ejemplos de segundos ingredientes activos opcionales, o adicionales, se describen en el presente documento.

En ciertas realizaciones, una composición proporcionada en el presente documento es una composición farmacéutica o una forma farmacéutica de monodosis. Las composiciones y formas farmacéuticas de monodosis proporcionadas en el presente documento comprenden una cantidad profilácticamente o terapéuticamente eficaz de CRF, y típicamente uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "vehículo" se refiere a un diluyente, adyuvante (*por ejemplo*, adyuvante de Freund (completo

H

e incompleto)), excipiente, o vehículo con el que se administra el agente terapéutico. Tales vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluyendo los de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, tal como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. En ciertas realizaciones, el agua es un vehículo cuando la composición farmacéutica se administra por vía intravenosa. Las soluciones salinas y soluciones de dextrosa acuosa y glicerol también se pueden emplear como vehículos líquidos, particularmente para soluciones inyectables. Ejemplos de vehículos farmacéuticos aceptables se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E.W. Martin.

Las composiciones farmacéuticas típicas y formas farmacéuticas comprenden uno o más excipientes. Los excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica de farmacia, y ejemplos no limitantes de excipientes adecuados incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, yeso, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro sódico, leche en polvo seca, glicerol, propilenglicol, agua, etanol y similares. Si un excipiente particular es adecuado para la incorporación en una composición farmacéutica o forma farmacéutica depende de una diversidad de factores bien conocidos en la técnica incluyendo, pero sin limitación a, la forma en la que la forma farmacéutica se administrará a un sujeto y los ingredientes activos específicos en la forma farmacéutica. La composición o forma farmacéutica de monodosis, si se desea, también puede contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes de tamponación de pH.

Además en el presente documento se proporcionan composiciones y

formas farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad por la cual un ingrediente activo se descompondrá. Tales compuestos, que se mencionan en el presente documento como “estabilizantes,” incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tal como ácido  
5 ascórbico, tampones de pH, o tampones de sal.

Las composiciones y formas farmacéuticas de monodosis pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsión, polvos y similares. Tales composiciones y formas farmacéuticas contendrán una cantidad profilácticamente o terapéuticamente eficaz de un agente profiláctico o  
10 terapéutico, en ciertas realizaciones, en forma purificada, conjuntamente con una cantidad adecuada de vehículo de manera que proporcione la forma para la administración apropiada al sujeto. La formulación debe acomodarse al modo de administración. En una realización, las composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas de monodosis son estériles y están en forma adecuada  
15 para la administración a un sujeto, tal como un sujeto animal, o un sujeto mamífero, y tal como un sujeto humano.

Una composición farmacéutica proporcionada en el presente documento se formula para que sea compatible con su vía de administración propuesta. Ejemplos de vías de administración incluyen, pero no se limitan a,  
20 administración parenteral, *por ejemplo*, intravenosa, intradérmica, subcutánea, intramuscular, subcutánea, inhalación, intranasal, transdérmica, tópica, transmucosal, intra-tumoral, intra-sinovial y rectal. En una realización específica, la composición se formula de acuerdo con procedimientos de rutina en forma de una composición farmacéutica adaptada para administración  
25 intravenosa, subcutánea, intramuscular, intranasal o tópica a seres humanos.

En una realización, una composición farmacéutica se formula de acuerdo con procedimientos de rutina para administración subcutánea a seres humanos. Típicamente, las composiciones para administración intravenosa son soluciones en tampón acuoso isotónico estéril. Cuando es necesario, la  
5 composición también puede incluir un agente solubilizante y un anestésico local tal como lignocamne para aliviar el dolor en el sitio de la inyección.

Ejemplos de formas farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a: formas farmacéuticas líquidas adecuadas para la administración parenteral a un sujeto; y sólidos estériles (*por ejemplo*, sólidos cristalinos o amorfos) que se puede ser  
10 reconstituir para proporcionar formas farmacéuticas líquidas adecuadas para la administración parenteral a un sujeto.

La composición, forma, y tipo de formas farmacéuticas proporcionados en el presente documento típicamente variarán dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma farmacéutica usada en el tratamiento inicial de enfermedad  
15 puede contener mayores cantidades de uno o más de los ingredientes activos que comprende que una forma farmacéutica usada en el tratamiento de mantenimiento de la misma infección. De manera similar, una forma farmacéutica parenteral puede contener cantidades menores de uno más de los ingredientes activos que comprende que una forma farmacéutica oral usada  
20 para tratar la misma enfermedad o trastorno. Éstas y otras maneras en las que formas farmacéuticas abarcadas en el presente documento variarán entre una y otra serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Véase, *por ejemplo*, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20ª ed., Mack Publishing, Easton PA (2000).

25 En general, los ingredientes de las composiciones proporcionadas en el

presente documento se suministran o bien de manera separada o mezcladas conjuntamente en forma de monodosis, por ejemplo, en forma de un polvo liofilizado o concentrado sin agua en un recipiente herméticamente sellado tal como una ampolla o sobre que indican la cantidad de agente activo. Cuando la  
5 composición se ha de administrar por infusión, se puede ser dispensar con una botella de infusión que contiene agua o solución salina de calidad farmacéutica. Cuando la composición se administra por inyección, una ampolla de agua estéril para inyección o solución salina se puede proporcionar de manera que los ingredientes se puedan mezclar antes de la administración.

10 Las composiciones farmacéuticas de CRF se pueden formular para administrar una dosis terapéutica de acetato de corticorelina. En ciertas realizaciones, la dosis de acetato de corticorelina contenida en una formulación farmacéutica puede variar entre 1 mg a 20 mg. En otra realización, la dosis de CRF contenida en una formulación farmacéutica puede variar entre 1 µg a 10  
15 mg. En ciertas realizaciones, la dosis de CRF puede variar entre 0,1 mg a 5 mg, o 0,3 mg a 2 mg. En ciertas realizaciones, la dosis de CRF puede ser aproximadamente 0,3 mg, aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 4 mg o aproximadamente 5 mg.

En ciertas realizaciones, la dosis diaria total de CRF puede ser 4 mg a  
20 10 mg. Por ejemplo, la dosis diaria total de CRF puede ser aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 12 mg, 15 mg, aproximadamente 17 mg, o aproximadamente 20 mg. La dosis puede ser determinada por procedimientos conocidos en la técnica y las formulaciones  
25 farmacéuticas de la presente descripción pueden ser administradas solas o en

combinación para prevenir la progresión del tumor.

#### 6.6.1 FORMAS FARMACÉUTICAS PARENTERAL

Las formas farmacéuticas parenterales se pueden administrar a pacientes por diversas vías que incluyen, pero no se limitan a, subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección en embolada), intramuscular, e intraarterial. Debido a que su administración típicamente deriva las defensas naturales de los pacientes contra los contaminantes, las formas farmacéuticas parenteral son preferiblemente estériles o capaces de esterilizarse antes de administración a un paciente. Ejemplos de formas farmacéuticas parenterales incluyen, pero no se limitan a, soluciones dispuestas para inyección, productos secos dispuestos para disolverse o suspenderse en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones dispuestas para inyección, y emulsiones.

Los vehículos adecuados que se pueden usar para proporcionar formas farmacéuticas parenterales son bien conocidos para los expertos en la técnica. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a: agua para Inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero sin limitación a, Inyección de cloruro sódico, Inyección de Ringer, Inyección de dextrosa, Inyección de Dextrosa y Cloruro sódico, e Inyección de Ringer lactado; vehículos miscibles en agua tales como, pero sin limitación a, alcohol etílico, polietilenglicol, y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitación a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo, y benzoato de bencilo.

Los compuestos que incrementan la solubilidad de uno o más de los ingredientes activos descritos en el presente documento también se pueden

incorporar en las formas farmacéuticas parenterales. Por ejemplo, ciclodextrina y sus derivados se pueden usar para incrementar la solubilidad de los ingredientes activos. Véase, *por ejemplo*, Patente de Estados Unidos N° 5.134.127, que se incorpora en el presente documento por referencia.

5                                    **6.6.2 FORMAS FARMACÉUTICAS TÓPICAS,**  
                                       **TRANSDÉRMICAS, Y MUCOSALES**

En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan formas farmacéuticas transdérmicas, tópicas, y mucosales. Las formas farmacéuticas transdérmicas, tópicas, y mucosales proporcionadas en el  
 10 presente documento incluyen, pero no se limitan a, soluciones oftálmicas, pulverizaciones, aerosoles, cremas, lociones, pomadas, geles, soluciones, emulsiones, suspensiones, u otras formas conocidas por los expertos en la técnica. Véase, *por ejemplo*, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20ª ed., Mack Publishing, Easton PA (2000); e *Introduction to Pharmaceutical Dosage*  
 15 *Forms*, 4ª ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Las formas farmacéuticas adecuadas para tratar tejidos mucosales dentro de la cavidad oral se pueden formular como colutorios y geles orales. Además, las formas farmacéuticas transdérmicas incluyen "tipo reservorio" o "tipo matriz" parches, que se pueden aplicar a la piel y usar durante un período de tiempo específico de tiempo para  
 20 permitir la penetración de una cantidad deseada de ingredientes activos.

Los excipientes adecuados (*por ejemplo*, vehículos y diluyentes) y otros materiales que se pueden usar para proporcionar formas farmacéuticas tópicas y mucosales abarcadas en el presente documento son bien conocidas para los expertos en la técnica farmacéutica, y dependen del tejido particular al que una  
 25 composición farmacéutica o forma farmacéutica dada se aplicará. Teniendo en

cuenta que, los excipientes típicos incluyen, pero no se limitan a, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de de isopropilo, aceite mineral, y las mezclas de los mismos para formar soluciones, emulsiones o geles, que son no tóxicos y farmacéuticamente aceptables. También se pueden añadir hidratantes o humectantes a las composiciones y formas farmacéuticas si se desea. Los ejemplos de tales ingredientes adicionales son bien conocidos en la técnica. Véase, *por ejemplo*, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20ª ed., Mack Publishing, Easton PA (2000).

10 El pH de una composición farmacéutica o forma farmacéutica también se puede ajustar para mejorar la administración de uno o más ingredientes activos. De manera similar, la polaridad de un vehículo disolvente, su fuerza iónica, o tonicidad se puede ajustar para mejorar la administración. Los compuestos tales como estearatos también se pueden añadir a composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas para alterar de manera ventajosa la 15 calidad hidrófila o lipófila de uno o más ingredientes activos de manera que se mejore la administración. A este respecto, los estearatos pueden servir como un vehículo lipídico para la formulación, como un agente emulsionante o tensioactivo, y como un agente potenciador de la administración o agente 20 potenciador de la penetración. Se pueden usar diferentes sales, hidratos o solvatos de los ingredientes activos para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

#### 6.7 PROCEDIMIENTOS DE CONTROL DE TUMORES

25 En ciertas realizaciones, los tumores y la progresión del tumor se

pueden controlar/evaluar usando técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica. En ciertas realizaciones de las pautas terapéuticamente eficaces de la descripción, las pautas dan como resultado la estabilización del tamaño / volumen de tumor o una reducción en la progresión del tumor. En una  
5 realización, el sujeto sometido a la pauta se controla para determinar si la pauta ha dado como resultado una estabilización del tamaño / volumen de tumor en la progresión del tumor. En algunas realizaciones, la progresión del tumor se controla antes, durante y después del comienzo del tratamiento con CRF.

En ciertas realizaciones, la progresión del tumor se evalúa en un sujeto o  
10 una muestra de un a sujeto al menos 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 15, 16, 18, 20, o 30, 60, 90 días 6 meses, 9 meses, 12 meses, > 12 meses después que el sujeto comience a recibir la pauta. En ciertas realizaciones, la progresión del tumor se evalúa después que un sujeto ha recibido un número de dosis de una terapia (*por ejemplo*, después de 1, 2, 5, 10, 20, 30 o más dosis de una  
15 terapia). En otras realizaciones, la progresión del tumor se evalúa después de 2 semanas, 1 mes, 2 meses, 1 año, 2 años, 3 años, 4 años o más después de que reciben una o más terapias.

La progresión del tumor puede ser medida para evaluar la eficacia de la pauta. En una realización, la muestra de referencia es una muestra del sujeto  
20 sometido a terapia, en un momento más temprano (*por ejemplo*, antes que reciban la pauta como una muestra de referencia al principio, o en un momento más temprano mientras que reciben la terapia). En esta realización, la terapia deseablemente da como resultado una disminución en la progresión del tumor en la muestra de ensayo comparada con la muestra de referencia. En otra  
25 realización, la muestra de referencia se obtiene de un sujeto sano que no tiene

cáncer detectable, o de un paciente que está en remisión para el mismo tipo de cáncer.

La progresión del tumor puede ser controlada / evaluada usando técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica. Un número de procedimientos conocidos se pueden usar para evaluar el tamaño del tumor voluminoso. Los ejemplos no limitantes de tales procedimientos incluyen procedimientos de formación de imágenes (*por ejemplo*, tomografía por ordenador (CT), formación de imágenes por resonancia magnética (MRI); exploraciones de tomografía por emisión de positrones (PET), palpación, medición directa (*por ejemplo*, con una regla), ultrasonidos, formación de imágenes por rayos X, mamografía, exploraciones de hueso y formación de imágenes por radioisótopos), procedimientos visuales (*por ejemplo*, colonoscopia, broncoscopia, y endoscopia), examen físico (*por ejemplo*, examen de la próstata, examen de mama, examen de ganglios linfáticos, examen abdominal, palpación general), análisis de sangre (*por ejemplo*, ensayo de antígeno específico de la próstata (PSA), ensayo de antígeno carcinoembrionario (CEA), ensayo de antígeno de cáncer (CA)-125, alfa-fetoproteína (AFP)), análisis de médula ósea (*por ejemplo*, en casos de malignidades hematológicas), histopatología, citología y citometría de flujo.

En algunas realizaciones, el tamaño del tumor voluminoso puede ser medido mediante evaluaciones basadas en tamaño de las lesiones tumorales determinadas a partir de procedimientos de formación de imágenes. En realizaciones específicas, las evaluaciones se realizan de acuerdo con las Directrices de los Criterios de Evaluación de respuesta en Tumores Sólidos (RECIST), que se establecen en Therasse, *et al.* (J. Nat. Canc. Inst. 2000,,

92(3), 205 - 216). Por ejemplo, en realizaciones específicas, lesiones en el sujeto que son representativas de tamaño de tumor voluminoso se seleccionan de manera que sean al menos 20 mm en su diámetro más largo al principio (antes de tratamiento) cuando se usan técnicas de formación de imágenes convencionales (*por ejemplo*, exploración CT convencional, MRI o Rayos X) y las lesiones que son al menos 10 mm en su diámetro más largo al principio se debe seleccionar cuando se usa exploración CT espiral.

## 7. EJEMPLOS

### 7.1 ESTUDIOS PRE-CLÍNICOS

10 Este ejemplo demuestra que los ratones que tienen tumor cerebral, que son administrados a alta dosis de CRF, es decir, 100 µg/kg s.c. dos veces al día, sobreviven más que los ratones de control no tratados o ratones que reciben tratamiento con un agente quimioterapéutico o que son administrados con dexametasona.

15 Los resultados se obtuvieron con ratones SCID que tienen tumores cerebrales producidos por inyección con la línea celular U87 Fluc de glioblastoma humano. La línea celular U87 Fluc se creó mediante transducción estable de células U87 con una construcción lentiviral que contiene el gen *luc*.

Todos los ratones que tienen tumor cerebral a los que se les administró una alta dosis de CRF sobreviven el período de estudio de 80 días entero y aparecen sanos desde el principio hasta el fin de él. De manera similar, ratones que recibieron una baja dosis de CRF sobrevivieron más que los ratones que estaban sin tratar o a los que se les administró dexametasona o agentes quimioterapéuticos (BiCNU o TMZ). Al final del período del estudio de 20 80 días, el 60% de los ratones que se trataron con una baja dosis de CRF 25

84

estaban todavía vivos, mientras que todos los ratones que habían recibido tratamiento de dexametasona habían muerto (Fig. 1). Todos los ratones que no habían recibido ningún tratamiento, y la mayoría de los ratones, a los que se les administró agentes quimioterapéuticos, tenían que ser sacrificados antes  
5 del final del período de estudio de 80 días (Fig. 2). Por ejemplo, solamente el 40% de los ratones tratados con TMZ estaban todavía vivos al final del período de estudio de 80 días.

Los ratones a los que se les administró una baja dosis de CRF tenían un tiempo de supervivencia medio entre los ratones a los que se les administró  
10 una alta dosis de CRF y los ratones que no habían recibido tratamiento o se les administró dexametasona.

Los tumores cerebrales en ratones a los que se les administró una alta dosis de CRF no progresaron durante el período de estudio de 80 días, y el tamaño de tumor parecía permanecer relativamente constante basándose en  
15 los resultados de formación de imágenes por luminescencia (Fig. 3). De manera similar, los tumores cerebrales en ratones, a los que se les administró una baja dosis de CRF no progresaban o progresaban más lentamente (Fig. 4). Por el contrario, tumores cerebrales de ratones que recibían una alta dosis de dexametasona de manera continua progresaban con el tiempo (Fig. 5).

20 Los tumores cerebrales en ratones a los que se les administró BiCNU, también continuaban creciendo, y los tumores no parecían responder bien al tratamiento con BiCNU (Fig. 6). Los tumores cerebrales en todos los ratones, excepto uno, a los que se les administró TMZ, respondieron al tratamiento (Fig. 7). Sin embargo, los tumores parecían ir a través de períodos de expansión,  
25 que estaba en contraste con las observaciones de los ratones que tienen tumor

cerebral tratados con altas dosis de CRF, donde el tamaño del tumor permanecía relativamente constante (Fig. 3). La respuesta a quimioterapia directamente se correlacionaba con el crecimiento del tumor detectado por emisión de fotones. Los ratones tratados con TMZ tenían un mayor tiempo  
5 medio de supervivencia que los ratones tratados con BiCNU (Fig. 2).

De manera similar, los ratones a los que se les administró una alta dosis de CRF no mostraron progresión del tumor basándose en la emisión de fotones y permanecían sanos a lo largo del periodo del estudio de 80 días.

## 7.2 TRATAMIENTO DE COMBINACIÓN

10 Este ejemplo demuestra la eficacia de administración de CRF que han encontrado también los Solicitantes que el CRF, cuando se usaba en combinación con uno o más agentes. El CRF puede ser administrado en combinación con otro fármaco ("segundo agente activo") u otra terapia para tratar o gestionar cáncer. Uno de tales ejemplos de otro fármaco u otra terapia  
15 para tratar o gestionar cáncer es un inhibidor de angiogénesis, tal como bevacizumab (Avastin®) o malato de sunitinib (Sutent®). En este ejemplo, el CRF se administra con el inhibidor de angiogénesis bevacizumab (Avastin®) para tratar una diversidad de diferentes tipos de tumores. Estos estudios demuestran que la combinación de CRF y bevacizumab (Avastin®) es más  
20 eficaz en el tratamiento de cáncer que cualquier tratamiento individual solo.

En un estudio, ratones hembras nu/nu de 8 - 12 semanas de edad se inyectaron con  $1 \times 10^6$  de células de tumor de colon humano Colo205 por vía subcutánea. Una vez que los tumores se desarrollaron y alcanzaron un tamaño medio de 100 - 150 mg, los ratones recibieron administración de: (1) solución  
25 salina (control) (dos veces al día, subcutánea); (2) CRF (100 µg/kg) (dos veces

85

al día, subcutánea); (3) CRF (200 µg/kg) (dos veces al día, subcutánea); (4) bevacizumab (Avastin®) (5 mg/kg) (dos veces semanalmente, intraperitoneal); o (5) CRF (200 µg/kg) (dos veces al día, subcutánea) y bevacizumab (Avastin®) (5 mg/kg) (dos veces semanalmente, intraperitoneal) (Fig. 11A). Se midieron el peso del cuerpo y el volumen del tumor dos veces a la semana hasta el final del experimento, *es decir*, el más temprano de o bien 60 días o un volumen de tumor de 1000 mm<sup>3</sup>. Los resultados indican que una reducción del volumen del tumor en ratones que reciben agentes individuales comparados con el control, y la mayor reducción en volumen de tumor en ratones que recibían una combinación de CRF y bevacizumab (Avastin®) (Figs. 11B-11D). Este estudio sugiere que el efecto de la administración de una combinación de CRF y bevacizumab (Avastin®) en la inhibición del desarrollo o crecimiento de un tumor de colon y / o en la reducción de tamaño de tumor de colon era mayor que la administración de o bien CRF solo o bevacizumab (Avastin®) solo.

En un segundo estudio, ratones hembras nu/nu de 8 - 12 semanas de edad se inyectaron con 1 mm<sup>3</sup> de fragmentos de tumor de líneas celulares de tumor de Carcinoma de Pulmón de Células no pequeñas (NSCLC) por vía subcutánea. Una vez que los tumores se desarrollaron y alcanzaron un tamaño promedio de 80 - 120 mg., los ratones recibieron la administración de: (1) solución salina (control) (dos veces al día, subcutánea); (2) CRF (100 µg/kg) (dos veces al día, subcutánea); (3) CRF (200 µg/kg) (dos veces al día, subcutánea); (4) bevacizumab (Avastin®) (5 mg/kg) (dos veces semanalmente, intraperitoneal); o (5) CRF (200 µg/kg) (dos veces al día, subcutánea) y bevacizumab (Avastin®) (5 mg/kg) (dos veces semanalmente, intraperitoneal) (Fig. 12A). Se midieron el peso del cuerpo y el volumen del tumor dos veces a

la semana hasta el final del experimento, es *decir*, el más temprano de o bien 60 días o alcanzar un peso de tumor de 2 g). Los resultados indican que una reducción del volumen del tumor en ratones que reciben agentes individuales comparados con el control, y la mayor reducción en volumen de tumor en  
5 ratones que recibían una combinación de CRF y bevacizumab (Avastin®) (Figs. 12B-12D). Este estudio sugiere que el efecto de la administración de una combinación de CRF y bevacizumab (Avastin®) en la inhibición del desarrollo o crecimiento de un tumor de pulmón y / o en la reducción de tamaño de tumor de pulmón era mayor que la administración de o bien CRF solo o bevacizumab  
10 (Avastin®) solo.

En otro estudio, ratones hembras nu/nu de 8 - 12 semanas de edad se inyectaron con 1 mm<sup>3</sup> de fragmentos de tumor de carcinoma de mama humano MX-1 por vía subcutánea. Una vez que los tumores se desarrollaron y alcanzaron un tamaño promedio de 80 - 120 mg., los ratones recibieron la  
15 administración de: (1) solución salina (control) (dos veces al día, subcutánea); (2) CRF (100 µg/kg) (dos veces al día, subcutánea); (3) CRF (200 µg/kg) (dos veces al día, subcutánea); (4) bevacizumab (Avastin®) (5 mg/kg) (dos veces semanalmente, intraperitoneal); o (5) CRF (200 µg/kg) (dos veces al día, subcutánea) y bevacizumab (Avastin®) (5 mg/kg) (dos veces semanalmente,  
20 intraperitoneal) (Fig. 13A). Se midieron el peso del cuerpo y el volumen del tumor dos veces a la semana hasta el final del experimento, es *decir*, el más temprano de o bien 60 días o alcanzar un peso de tumor de 1,5 g). Los resultados indican que una reducción del volumen del tumor en ratones que reciben agentes individuales comparados con el control, y la mayor reducción  
25 en volumen de tumor en ratones que recibían una combinación de CRF y

bevacizumab (Avastin®) (Figs. 13B-13D). Este estudio sugiere que el efecto de la administración de una combinación de CRF y bevacizumab (Avastin®) en la inhibición del desarrollo o crecimiento de un tumor de mama y / o en la reducción de tamaño de tumor de mama era mayor que la administración de o  
 5 bien CRF solo o bevacizumab (Avastin®) solo.

### 7.3 ESTUDIOS CLÍNICOS

Este ejemplo demuestra que los pacientes de cáncer tratados con CRF durante 3 - 6 meses o más muestran una notable mejora que detiene la progresión del tumor y en supervivencia.

10 Los pacientes con tumor cerebral maligno se trataron con 2 mg/día (dosis de 1 mg, dos veces al día) de o cualquier CRF humano por vía subcutánea. Los pacientes que reciben CRF o bien mantenían el tamaño del tumor o mostraban una reducción en el tamaño del tumor, comparados con los pacientes control (Fig. 8). Específicamente, de los 20 pacientes que reciben  
 15 CRF mostrados en la Figura 8, 6 pacientes mostraban una reducción en el tamaño del tumor mientras que 5 pacientes mostraban un mantenimiento en el tamaño tumor. De manera notable, 3 de los 20 pacientes mostrados muestran una reducción en el tamaño del tumor en un 50% después de 9 meses de tratamiento con CRF. También, de los 10 pacientes que reciben CRF  
 20 mostrados en la Figura 9, 8 mostraron una reducción en el tamaño del tumor en el último momento medido. De manera significativa, dos de los pacientes mostraron una reducción en el tamaño del tumor de aproximadamente 90%. De manera adicional, de los 30 pacientes que habían recibido tratamiento durante al menos 6 meses, 10 experimentaban una disminución en el tamaño del  
 25 tumor.

Además, pacientes que reciben CRF muestran una supervivencia prolongada. De manera típica, pacientes enrollados en estos estudios en general no se esperaba que mostraran supervivencia más allá de 3 - 6 meses. Como se muestra en las Figuras 8 y 9, la mayoría abrumadora de los pacientes  
5 que reciben CRF viven más allá de los 3 - 6 meses proyectados, incluso alguno sobreviviendo 1 - 2 años después de tratamiento con CRF.

En particular, los pacientes metastásicos respondían muy favorablemente a tratamiento con CRF. De los 3 pacientes metastásicos que reciben CRF mostrados en la Figura 10, 2 mostraban una reducción de tamaño  
10 de tumor en el último momento medido, y los 3 mostraron supervivencia más allá de los 3 - 6 meses proyectados.

#### 8. EQUIVALENTES

La presente descripción no está limitada en alcance por las realizaciones específicas descritas que se pretenden como ilustraciones individuales de  
15 aspectos individuales de la descripción, y funcionalmente procedimientos y componentes equivalentes están dentro del alcance de la invención. De hecho, diversas modificaciones de la descripción, además de las mostradas descritas en el presente documento, llegarán a ser evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior y los dibujos acompañantes usando  
20 no más que experimentación de rutina. Tales modificaciones y equivalentes se pretende que caigan dentro de las reivindicaciones anexas.

Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes mencionadas en esta memoria descriptiva se incorporan en el presente documento por referencia en la memoria descriptiva hasta el mismo grado que  
25 si cada publicación, patente o solicitud de patente individual estuviera indicada

87

específica e individualmente para incorporarse mediante referencia en el presente documento.

La cita o descripción de una referencia en el presente documento no se considerará como una admisión de que tal es técnica anterior a la presente  
5 descripción.

La presente invención se describe además por las realizaciones establecidas en los siguientes subpárrafos numerados:

1. Un procedimiento para prevenir la progresión del tumor en un sujeto que tiene cáncer que comprende la administración de CRF y un inhibidor  
10 de angiogénesis a dicho sujeto, en el que la progresión del tumor en el sujeto se controla o la administración de CRF y un inhibidor de angiogénesis da como resultado un mantenimiento o disminución del tamaño del tumor.

2. El procedimiento del subpárrafo 1 en el que el inhibidor de angiogénesis es bevacizumab (Avastin®).

15 3. El procedimiento del subpárrafo 1 en el que el inhibidor de angiogénesis es malato de sunitinib (Sutent®).

4. El procedimiento de uno cualquiera de los subpárrafos 1-3, siendo el cáncer cáncer de colon o recto, cáncer colorrectal metastásico, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas, cáncer de  
20 mama, cáncer de mama metastásico, cáncer de mama metastásico HER2-negativo, cáncer de cerebro, glioblastoma de adultos, glioblastoma pediátrico, glioblastoma resistente pediátrico, glioma, ependimoma, astrocitoma, meduloblastoma, meduloblastoma pediátrico, neuroglioma, oligodendroglioma o meningioma, cáncer renal, tal como carcinoma de células renales avanzado,  
25 cáncer de vejiga, cáncer de cuello de útero, cáncer de colon (incluyendo cáncer

colorrectal), cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (tanto de células pequeñas como no pequeñas), cáncer de pulmón de células no pequeñas escamosas, melanoma, mieloma, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de  
 5 próstata, sarcoma (incluyendo osteosarcoma), cáncer de piel (incluyendo carcinoma de células escamosas), cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer de útero, mesotelioma, colangiocarcinoma, leiomiosarcoma, liposarcoma, nasofaríngeo, neuroendocrino, ovario, glándulas salivares, o carcinoma de células fusiformes.

10        5. El procedimiento de uno cualquiera de los subpárrafos 1 - 3, siendo el cáncer una metástasis procedente de cáncer de vejiga, cáncer de mama (incluyendo cáncer de mama metastásico HER2-negativo), cáncer de cuello de útero, cáncer de colon (incluyendo cáncer colorrectal), cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (tanto  
 15 de células pequeñas como no pequeñas), melanoma, mieloma, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer renal, sarcoma (incluyendo osteosarcoma), cáncer de piel (incluyendo carcinoma de células escamosas), cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer de útero, mesotelioma, colangiocarcinoma, leiomiosarcoma,  
 20 liposarcoma, cáncer nasofaríngeo, cáncer neuroendocrino, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de glándulas salivares, cáncer de pulmón de células pequeñas, o carcinoma de células fusiformes.

6. El procedimiento de uno cualquiera de los subpárrafos 1 - 3, siendo el cáncer un tumor metastásico cerebral procedente de cáncer de  
 25 vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello de útero, cáncer de colon (incluyendo

88

cáncer colorrectal), cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (tanto de células pequeñas como no pequeñas), cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas, melanoma, mieloma, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, 5 cáncer renal, carcinoma de células renales avanzado, sarcoma (incluyendo osteosarcoma), cáncer de piel (incluyendo carcinoma de células escamosas), cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer de útero, mesotelioma, colangiocarcinoma, leiomiomasarcoma, liposarcoma, cáncer nasofaríngeo, cáncer neuroendocrino, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer 10 de glándulas salivares, cáncer de pulmón de células pequeñas, o carcinoma de células fusiformes.

7. Un procedimiento para tratar sujetos humanos que tienen cáncer, que comprende la administración de CRF y un inhibidor de angiogénesis a dichos sujetos humanos en una cantidad eficaz que da como resultado el 15 mantenimiento o disminución del tamaño del tumor en al menos 10% de los sujetos humanos.

8. El procedimiento del subpárrafo 7 en el que el inhibidor de angiogénesis es bevacizumab (Avastin®).

9. El procedimiento del subpárrafo 7 en el que el inhibidor de 20 angiogénesis es malato de sunitinib (Sutent®).

10. El procedimiento de uno cualquiera de los subpárrafos 7 - 9 en el que la dosis de CRF administrada está entre 50 µg/kg y 300 µg/kg de peso corporal del sujeto humano.

11. El procedimiento del subpárrafo 10 en el que la dosis de CRF 25 administrada es 100 µg/kg de peso corporal del sujeto humano.

12. El procedimiento del subpárrafo 10 en el que la dosis de CRF administrada es 200 µg/kg de peso corporal del sujeto humano.

13. El procedimiento del subpárrafo 7 o 8 en el que la dosis de bevacizumab (Avastin®) administrada está entre 5 mg/kg y 15 mg/kg de peso corporal del sujeto humano.

14. El procedimiento del subpárrafo 13 en el que la dosis de bevacizumab (Avastin®) administrada es 10 mg/kg de peso corporal del ser humano.

15. El procedimiento de uno cualquiera de los subpárrafos 7 - 9, siendo el cáncer cáncer de colon o recto, cáncer colorrectal metastásico, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas, cáncer de mama, cáncer de mama metastásico, cáncer de mama metastásico HER2-negativo, cáncer de cerebro, glioblastoma de adultos, glioblastoma pediátrico, glioblastoma resistente pediátrico, glioma, ependimoma, astrocitoma, meduloblastoma, meduloblastoma pediátrico, neuroglioma, oligodendroglioma o meningioma, cáncer renal, tal como carcinoma de células renales avanzado, cáncer de vejiga, cáncer de cuello de útero, cáncer de colon (incluyendo cáncer colorrectal), cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (tanto de células pequeñas como no pequeñas), cáncer de pulmón de células no pequeñas escamosas, melanoma, mieloma, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, sarcoma (incluyendo osteosarcoma), cáncer de piel (incluyendo carcinoma de células escamosas), cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer de útero, mesotelioma, colangiocarcinoma, leiomiomasarcoma, liposarcoma, nasofaríngeo,

neuroendocrino, ovario, glándulas salivares, o carcinoma de células fusiformes.

16. El procedimiento de uno cualquiera de los subpárrafos 7 - 9, siendo el cáncer a metástasis procedente de cáncer de vejiga, cáncer de mama (incluyendo cáncer de mama metastásico HER2-negativo), cáncer de cuello de  
5 útero, cáncer de colon (incluyendo cáncer colorrectal), cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (tanto de células pequeñas como no pequeñas), melanoma, mieloma, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer renal, sarcoma (incluyendo osteosarcoma), cáncer de piel (incluyendo carcinoma de  
10 células escamosas), cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer de útero, mesotelioma, colangiocarcinoma, leiomiosarcoma, liposarcoma, cáncer nasofaríngeo, cáncer neuroendocrino, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de glándulas salivares, cáncer de pulmón de células pequeñas, o carcinoma de células fusiformes.

15 17. El procedimiento de uno cualquiera de los subpárrafos 7 - 9, siendo el cáncer un tumor metastásico cerebral procedente de cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello de útero, cáncer de colon (incluyendo cáncer colorrectal), cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (tanto de células pequeñas como no pequeñas),  
20 cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas, melanoma, mieloma, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer renal, carcinoma de células renales avanzado, sarcoma (incluyendo osteosarcoma), cáncer de piel (incluyendo carcinoma de células escamosas), cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer de útero,  
25 mesotelioma, colangiocarcinoma, leiomiosarcoma, liposarcoma, cáncer

nasofaríngeo, cáncer neuroendocrino, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de glándulas salivares, cáncer de pulmón de células pequeñas, o carcinoma de células fusiformes.

18. Un procedimiento para tratar un sujeto humano que tiene cáncer  
5 que comprende la administración de CRF en una cantidad de aproximadamente 1 mg dos veces al día y un inhibidor de angiogénesis en una cantidad de aproximadamente 5 mg/kg, 10 mg/kg o 15 mg/kg, una vez a la semana, cada dos semanas o cada tres semanas.

19. El procedimiento del subpárrafo 18 en el que el inhibidor de  
10 angiogénesis es bevacizumab (Avastin®).

20. El procedimiento del subpárrafo 18 en el que el inhibidor de angiogénesis es malato de sunitinib (Sutent®).

21. El procedimiento de uno cualquiera de los subpárrafos 18 - 20, en la que el CRF se administra por cualquier vía de administración.

15 22. El procedimiento del subpárrafo 19 en el que el CRF se administra por vía subcutánea.

23. El procedimiento de uno cualquiera de los subpárrafos 18 - 20 en el que el inhibidor de angiogénesis se administra por cualquier vía de administración.

20 24. El procedimiento del subpárrafo 22 en el que el inhibidor de angiogénesis se administra por vía subcutánea.

25. El procedimiento del subpárrafo 22 en el que el inhibidor de angiogénesis se administra por vía intravenosa.

25 26. Un procedimiento para prevenir la progresión del tumor en un sujeto que tiene cáncer que comprende la administración de CRF y un inhibidor

90

de angiogénesis a dicho sujeto, en el que el CRF y el inhibidor de angiogénesis se administran a una dosis terapéuticamente eficaz para inhibir la progresión del tumor; y en el que, cuando se ensaya en un modelo animal, el efecto de la administración de una combinación de dicho CRF y dicho inhibidor de angiogénesis sobre la inhibición de la progresión del tumor es mayor que la administración de o bien dicho CRF o dicho inhibidor de angiogénesis solo.

27. El procedimiento del subpárrafo 26 en el que el inhibidor de angiogénesis es bevacizumab (Avastin®).

28. El procedimiento del subpárrafo 26 en el que el inhibidor de angiogénesis es malato de sunitinib (Sutent®).

29. El procedimiento de uno cualquiera de los subpárrafos 26 – 28, siendo el cáncer cáncer de colon o recto, cáncer colorrectal metastásico, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas, cáncer de mama, cáncer de mama metastásico, cáncer de mama metastásico HER2-negativo, cáncer de cerebro, glioblastoma de adultos, glioblastoma pediátrico, glioblastoma resistente pediátrico, glioma, ependimoma, astrocitoma, meduloblastoma, meduloblastoma pediátrico, neuroglioma, oligodendroglioma o meningioma, cáncer renal, tal como carcinoma de células renales avanzado, cáncer de vejiga, cáncer de cuello de útero, cáncer de colon (incluyendo cáncer colorrectal), cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (tanto de células pequeñas como no pequeñas), cáncer de pulmón de células no pequeñas escamosas, melanoma, mieloma, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, sarcoma (incluyendo osteosarcoma), cáncer de piel (incluyendo carcinoma de células escamosas), cáncer de estómago,

cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer de útero, mesotelioma, colangiocarcinoma, leiomiomasarcoma, liposarcoma, nasofaríngeo, neuroendocrino, ovario, glándulas salivares, o carcinoma de células fusiformes.

30. El procedimiento de uno cualquiera de los subpárrafos 26 - 28,  
 5 siendo el cáncer a metástasis procedente de cáncer de vejiga, cáncer de mama (incluyendo cáncer de mama metastásico HER2-negativo), cáncer de cuello de útero, cáncer de colon (incluyendo cáncer colorrectal), cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (tanto de células pequeñas como no pequeñas), melanoma, mieloma, neuroblastoma,  
 10 cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer renal, sarcoma (incluyendo osteosarcoma), cáncer de piel (incluyendo carcinoma de células escamosas), cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer de útero, mesotelioma, colangiocarcinoma, leiomiomasarcoma, liposarcoma, cáncer nasofaríngeo, cáncer neuroendocrino, cáncer de ovario,  
 15 cáncer renal, cáncer de glándulas salivares, cáncer de pulmón de células pequeñas, o carcinoma de células fusiformes.

31. El procedimiento de uno cualquiera de los subpárrafos 26 - 28, siendo el cáncer un tumor metastásico cerebral procedente de cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello de útero, cáncer de colon (incluyendo  
 20 cáncer colorrectal), cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (tanto de células pequeñas como no pequeñas), cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas, melanoma, mieloma, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer renal, carcinoma de células renales avanzado, sarcoma (incluyendo  
 25 osteosarcoma), cáncer de piel (incluyendo carcinoma de células escamosas),

cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer de útero, mesotelioma, colangiocarcinoma, leiomioma, liposarcoma, cáncer nasofaríngeo, cáncer neuroendocrino, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de glándulas salivares, cáncer de pulmón de células pequeñas, o carcinoma de células fusiformes.

32. Un procedimiento para prevenir la progresión del tumor en un sujeto que tiene cáncer que comprende la administración de CRF y un inhibidor de angiogénesis a dicho sujeto, siendo dicho cáncer cáncer de mama, de pulmón, de colon o renal.

33. El procedimiento del subpárrafo 32 en el que el inhibidor de angiogénesis es bevacizumab (Avastin®).

34. El procedimiento del subpárrafo 32 en el que el inhibidor de angiogénesis es malato de sunitinib (Sutent®).

35. El procedimiento de uno cualquiera de los subpárrafos 32 - 34, siendo el cáncer cáncer colorrectal metastásico, cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas, cáncer de mama metastásico, cáncer de mama metastásico HER2-negativo, o carcinoma de células renales avanzado.

36. Un recipiente para una composición farmacéutica que comprende CRF y una etiqueta farmacéutica, en el que la etiqueta farmacéutica indica que el CRF se ha de administrar con un inhibidor de angiogénesis for tratamiento de cáncer.

37. El recipiente del subpárrafo 36, siendo el inhibidor de angiogénesis bevacizumab (Avastin®).

38. El recipiente del subpárrafo 36, siendo el inhibidor de angiogénesis malato de sunitinib (Sutent®).

39. El recipiente de uno cualquiera de los subpárrafos 36 - 38, estando la dosis de CRF administrada entre 50 µg/kg a 300 µg/kg de peso corporal del sujeto humano.

40. El recipiente del subpárrafo 39, siendo la dosis de CRF  
5 administrada de 100 µg/kg de peso corporal del sujeto humano.

41. El recipiente del subpárrafo 39, siendo la dosis de CRF administrada de 200 µg/kg de peso corporal del sujeto humano.

42. El recipiente de uno cualquiera de los subpárrafos 36, 37, o 39 -  
41 en el que la etiqueta farmacéutica indica que el bevacizumab (Avastin®) se  
10 ha de administrar a un intervalo de dosis entre 5 mg/kg y 15 mg/kg de peso corporal del sujeto humano.

43. El recipiente del subpárrafo 42 en el que la etiqueta farmacéutica indica que el bevacizumab (Avastin®) se ha de administrar a una dosis de 12,5 mg; 25 mg o 50 mg.

15 44. El recipiente de uno cualquiera de los subpárrafos 36 - 38, siendo el cáncer de colon o recto, cáncer colorrectal metastásico, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas, cáncer de mama, cáncer de mama metastásico, cáncer de mama metastásico HER2-negativo, cáncer de cerebro, glioblastoma de adultos, glioblastoma pediátrico,  
20 glioblastoma resistente pediátrico, glioma, ependimoma, astrocitoma, meduloblastoma, meduloblastoma pediátrico, neuroglioma, oligodendroglioma o meningioma, cáncer renal, tal como carcinoma de células renales avanzado, cáncer de vejiga, cáncer de cuello de útero, cáncer de colon (incluyendo cáncer colorrectal), cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello,  
25 cáncer de hígado, cáncer de pulmón (tanto de células pequeñas como no

pequeñas), cáncer de pulmón de células no pequeñas escamosas, melanoma, mieloma, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, sarcoma (incluyendo osteosarcoma), cáncer de piel (incluyendo carcinoma de células escamosas), cáncer de estómago, cáncer testicular, 5 cáncer de tiroides, cáncer de útero, mesotelioma, colangiocarcinoma, leiomiosarcoma, liposarcoma, nasofaríngeo, neuroendocrino, ovario, glándulas salivares, o carcinoma de células fusiformes.

45. El recipiente de uno cualquiera de los subpárrafos 36 - 38, siendo el cáncer una metástasis procedente de cáncer de vejiga, cáncer de mama 10 (incluyendo cáncer de mama metastásico HER2-negativo), cáncer de cuello de útero, cáncer de colon (incluyendo cáncer colorrectal), cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (tanto de células pequeñas como no pequeñas), melanoma, mieloma, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer renal, 15 sarcoma (incluyendo osteosarcoma), cáncer de piel (incluyendo carcinoma de células escamosas), cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer de útero, mesotelioma, colangiocarcinoma, leiomiosarcoma, liposarcoma, cáncer nasofaríngeo, cáncer neuroendocrino, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de glándulas salivares, cáncer de pulmón de células 20 pequeñas, o carcinoma de células fusiformes.

46. El recipiente de uno cualquiera de los subpárrafos 36 - 38, siendo el cáncer un tumor metastásico cerebral procedente de cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello de útero, cáncer de colon (incluyendo 25 cáncer colorrectal), cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (tanto de células pequeñas como no pequeñas),

cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas, melanoma, mieloma, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer renal, carcinoma de células renales avanzado, sarcoma (incluyendo osteosarcoma), cáncer de piel (incluyendo carcinoma de células escamosas),

5 cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer de útero, mesotelioma, colangiocarcinoma, leiomiosarcoma, liposarcoma, cáncer nasofaríngeo, cáncer neuroendocrino, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de glándulas salivares, cáncer de pulmón de células pequeñas, o carcinoma de células fusiformes.

### REIVINDIACIONES

1. Una composición que comprende CRF y un inhibidor de angiogénesis para uso en la prevención de la progresión del tumor en un sujeto humano que tiene cáncer.
2. La composición de la reivindicación 1 en la que el inhibidor de angiogénesis es bevacizumab (Avastin®).
3. La composición de la reivindicación 1 en la que el inhibidor de angiogénesis es malato de sunitinib (Sutent®).
4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3 en la que el CRF y el inhibidor de angiogénesis están preparados para ser administrados de manera separada o simultánea.
5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, siendo el cáncer cáncer de colon o recto, cáncer colorrectal metastásico, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas, cáncer de mama, cáncer de mama metastásico, cáncer de mama metastásico HER2-negativo, cáncer de cerebro, glioblastoma de adultos, glioblastoma pediátrico, glioblastoma resistente pediátrico, glioma, ependimoma, astrocitoma, meduloblastoma, meduloblastoma pediátrico, neuroglioma, oligodendroglioma o meningioma, cáncer renal, tal como carcinoma de células renales avanzado, cáncer de vejiga, cáncer de cuello de útero, cáncer de colon (incluyendo cáncer colorrectal), cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (tanto de células pequeñas como no pequeñas), cáncer de pulmón de células no pequeñas escamosas, melanoma, mieloma, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer de

páncreas, cáncer de próstata, sarcoma (incluyendo osteosarcoma), cáncer de piel (incluyendo carcinoma de células escamosas), cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer de útero, mesotelioma, colangiocarcinoma, leiomiosarcoma, liposarcoma, nasofaríngeo, 5 neuroendocrino, de ovario, de glándulas salivares, o carcinoma de células fusiformes.

6. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, siendo el cáncer una metástasis procedente de cáncer de vejiga, cáncer de mama (incluyendo cáncer de mama metastásico HER2-negativo), cáncer de 10 cuello de útero, cáncer de colon (incluyendo cáncer colorrectal), cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (tanto de células pequeñas como no pequeñas), melanoma, mieloma, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer renal, sarcoma (incluyendo osteosarcoma), cáncer de piel (incluyendo carcinoma de 15 células escamosas), cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer de útero, mesotelioma, colangiocarcinoma, leiomiosarcoma, liposarcoma, cáncer nasofaríngeo, cáncer neuroendocrino, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de glándulas salivares, cáncer de pulmón de células pequeñas, o carcinoma de células fusiformes.

20 7. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, siendo el cáncer un tumor metastásico cerebral procedente de cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello de útero, cáncer de colon (incluyendo cáncer colorrectal), cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (tanto de células pequeñas como no pequeñas), 25 cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas, melanoma, mieloma,

neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer renal, carcinoma de células renales avanzado, sarcoma (incluyendo osteosarcoma), cáncer de piel (incluyendo carcinoma de células escamosas), cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer de útero, mesotelioma, colangiocarcinoma, leiomiosarcoma, liposarcoma, cáncer nasofaríngeo, cáncer neuroendocrino, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de glándulas salivares, cáncer de pulmón de células pequeñas, o carcinoma de células fusiformes.

8. Una composición que comprende CRF y un inhibidor de angiogénesis para uso en el tratamiento de cáncer en un sujeto humano, en la que el CRF y el inhibidor de angiogénesis están preparados para ser administrados en una cantidad eficaz que de como resultado el mantenimiento o disminución del tamaño del tumor en al menos 10% de los sujetos humanos.

9. La composición de la reivindicación 8 en la que el inhibidor de angiogénesis es bevacizumab (Avastin®).

10. La composición de la reivindicación 8 en la que el inhibidor de angiogénesis es malato de sunitinib (Sutent®).

11. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 8 - 10 en la que el CRF y el inhibidor de angiogénesis están preparados para ser administrados de manera separada o simultánea.

12. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 8 - 11 en la que el CRF está preparado para ser administrado a una dosis entre 50 µg/kg y 300 µg/kg de peso corporal del sujeto humano.

13. La composición de la reivindicación 12 en la que el CRF está preparado para ser administrado a una dosis de 100 µg/kg de peso corporal del

sujeto humano.

14. La composición de la reivindicación 12 en la que el CRF está preparado para ser administrado a una dosis de 200 µg/kg de peso corporal del sujeto humano.

5 15. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 8 - 14 en la que el CRF y el inhibidor de angiogénesis están preparados para ser administrados a una dosis de un inhibidor de angiogénesis entre 5 mg/kg y 15 mg/kg de peso corporal del sujeto humano.

10 16. La composición de la reivindicación 15 en la que el CRF y el inhibidor de angiogénesis están preparados para ser administrados a una dosis de inhibidor de angiogénesis de 10 mg/kg de peso corporal del ser humano.

17. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 8 - 16, siendo el cáncer cáncer de colon o recto, cáncer colorrectal metastásico, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas, 15 cáncer de mama, cáncer de mama metastásico, cáncer de mama metastásico HER2-negativo, cáncer de cerebro, glioblastoma de adultos, glioblastoma pediátrico, glioblastoma resistente pediátrico, glioma, ependimoma, astrocitoma, meduloblastoma, meduloblastoma pediátrico, neuroglioma, oligodendroglioma o meningioma, cáncer renal, tal como carcinoma de células 20 renales avanzado, cáncer de vejiga, cáncer de cuello de útero, cáncer de colon (incluyendo cáncer colorrectal), cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (tanto de células pequeñas como no pequeñas), cáncer de pulmón de células no pequeñas escamosas, melanoma, mieloma, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer de 25 páncreas, cáncer de próstata, sarcoma (incluyendo osteosarcoma), cáncer de

piel (incluyendo carcinoma de células escamosas), cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer de útero, mesotelioma, colangiocarcinoma, leiomiosarcoma, liposarcoma, nasofaríngeo, neuroendocrino, de ovario, de glándulas salivares, o carcinoma de células

5 fusiformes.

18. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 8 - 16, siendo el cáncer una metástasis procedente de cáncer de vejiga, cáncer de mama (incluyendo cáncer de mama metastásico HER2-negativo), cáncer de cuello de útero, cáncer de colon (incluyendo cáncer colorrectal), cáncer de

10 esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (tanto de células pequeñas como no pequeñas), melanoma, mieloma, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer renal, sarcoma (incluyendo osteosarcoma), cáncer de piel (incluyendo carcinoma de células escamosas), cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides,

15 cáncer de útero, mesotelioma, colangiocarcinoma, leiomiosarcoma, liposarcoma, cáncer nasofaríngeo, cáncer neuroendocrino, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de glándulas salivares, cáncer de pulmón de células pequeñas, o carcinoma de células fusiformes.

19. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 8 - 16,

20 siendo el cáncer un tumor metastásico cerebral procedente de cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello de útero, cáncer de colon (incluyendo cáncer colorrectal), cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (tanto de células pequeñas como no pequeñas), cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas, melanoma, mieloma,

25 neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata,

cáncer renal, carcinoma de células renales avanzado, sarcoma (incluyendo osteosarcoma), cáncer de piel (incluyendo carcinoma de células escamosas), cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer de útero, mesotelioma, colangiocarcinoma, leiomiosarcoma, liposarcoma, cáncer  
5 nasofaríngeo, cáncer neuroendocrino, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de glándulas salivares, cáncer de pulmón de células pequeñas, o carcinoma de células fusiformes.

20. Una composición que comprende CRF y un inhibidor de angiogénesis para uso en el tratamiento cáncer en un sujeto humano, en la que  
10 el CRF y el inhibidor de angiogénesis están preparados para ser administrados en una dosis de CRF de 1 mg dos veces al día, y una dosis de inhibidor de angiogénesis de aproximadamente 5 mg/kg, 10 mg/kg o 15 mg/kg, una vez a la semana, cada dos semanas o cada tres semanas.

21. La composición de la reivindicación 20 en la que el inhibidor de  
15 angiogénesis es bevacizumab (Avastin®).

22. La composición de la reivindicación 20 en la que el inhibidor de angiogénesis es malato de sunitinib (Sutent®).

23. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 20 - 22 en la que el CRF y el inhibidor de angiogénesis están preparados para ser  
20 administrados de manera separada o simultánea

24. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 20 - 23 en la que el CRF está preparado para ser administrado por vía subcutánea.

25. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 20 - 24 en el que el inhibidor de angiogénesis está preparado para ser administrado  
25 por vía subcutánea.

26. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 20 - 24 en el que el inhibidor de angiogénesis está preparado para ser administrado por vía intravenosa.

27. Una composición que comprende CRF y un inhibidor de angiogénesis para uso en la prevención de la progresión del tumor en un sujeto que tiene cáncer, en la que el CRF y el inhibidor de angiogénesis están preparados para ser administrados en una dosis terapéuticamente eficaz para inhibir la progresión del tumor, y en el que, cuando se ensaya en un modelo animal, el efecto de la administración de una combinación de dicho CRF y dicho inhibidor de angiogénesis sobre la inhibición de la progresión del tumor es mayor que el de la administración de o bien dicho CRF o dicho inhibidor de angiogénesis solo.

28. La composición de la reivindicación 27 en la que el inhibidor de angiogénesis es bevacizumab (Avastin®).

29. La composición de la reivindicación 27 en la que el inhibidor de angiogénesis es malato de sunitinib (Sutent®).

30. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 27 - 29 en la que el CRF y el inhibidor de angiogénesis están preparados para ser administrados de manera separada o simultánea.

31. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 27 - 30, siendo el cáncer cáncer de colon o recto, cáncer colorrectal metastásico, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas, cáncer de mama, cáncer de mama metastásico, cáncer de mama metastásico HER2-negativo, cáncer de cerebro, glioblastoma de adultos, glioblastoma pediátrico, glioblastoma resistente a pediátrico, glioma, ependimoma,

astrocitoma, meduloblastoma, meduloblastoma pediátrico, neuroglioma, oligodendroglioma o meningioma, cáncer renal, tal como carcinoma de células renales avanzado, cáncer de vejiga, cáncer de cuello de útero, cáncer de colon (incluyendo cáncer colorrectal), cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de  
 5 cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (tanto de células pequeñas como no pequeñas), cáncer de pulmón de células no pequeñas escamosas, melanoma, mieloma, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, sarcoma (incluyendo osteosarcoma), cáncer de piel (incluyendo carcinoma de células escamosas), cáncer de estómago,  
 10 cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer de útero, mesotelioma, colangiocarcinoma, leiomiosarcoma, liposarcoma, nasofaríngeo, neuroendocrino, de ovario, gde lándulas salivares, o carcinoma de células fusiformes.

32. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 27 - 30,  
 15 siendo el cáncer una metástasis procedente de cáncer de vejiga, cáncer de mama (incluyendo cáncer de mama metastásico HER2-negativo), cáncer de cuello de útero, cáncer de colon (incluyendo cáncer colorrectal), cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (tanto de células pequeñas como no pequeñas), melanoma, mieloma, neuroblastoma,  
 20 cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer renal, sarcoma (incluyendo osteosarcoma), cáncer de piel (incluyendo carcinoma de células escamosas), cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer de útero, mesotelioma, colangiocarcinoma, leiomiosarcoma, liposarcoma, cáncer nasofaríngeo, cáncer neuroendocrino, cáncer de ovario,  
 25 cáncer renal, cáncer de glándulas salivares, cáncer de pulmón de células

97

pequeñas, o carcinoma de células fusiformes.

33. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 27 - 30, siendo el cáncer un tumor metastásico cerebral procedente de cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello de útero, cáncer de colon (incluyendo  
5 cáncer colorrectal), cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (tanto de células pequeñas como no pequeñas), cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas, melanoma, mieloma, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer renal, carcinoma de células renales avanzado, sarcoma (incluyendo  
10 osteosarcoma), cáncer de piel (incluyendo carcinoma de células escamosas), cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer de útero, mesotelioma, colangiocarcinoma, leiomiosarcoma, liposarcoma, cáncer nasofaríngeo, cáncer neuroendocrino, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de glándulas salivares, cáncer de pulmón de células pequeñas, o carcinoma de  
15 células fusiformes.

34. Una composición que comprende CRF y un inhibidor de angiogénesis para uso en la prevención de la progresión del tumor en un sujeto que tiene cáncer.

35. La composición de la reivindicación 34 en la que el inhibidor de  
20 angiogénesis es bevacizumab (Avastin®).

36. La composición de la reivindicación 34 en la que el inhibidor de angiogénesis es malato de sunitinib (Sutent®).

37. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 34 - 36 en la que el CRF y el inhibidor de angiogénesis están preparados para ser  
25 administrados de manera separada o simultánea.

38. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 34 - 37 en la que el CRF y el inhibidor de angiogénesis están preparados para ser administrados a una dosis de CRF entre 50 µg/kg y 300 µg/kg de peso corporal del sujeto humano.

5 39. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 34 - 37 en la que el CRF y el inhibidor de angiogénesis están preparados para ser administrados a una dosis de CRF de 100 µg/kg de peso corporal del sujeto humano.

10 40. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 34 - 37 en la que el CRF y el inhibidor de angiogénesis están preparados para ser administrados a una dosis de CRF de 200 µg/kg de peso corporal del sujeto humano.

15 41. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 34 - 40 en la que el CRF y el inhibidor de angiogénesis están preparados para ser administrados a una dosis del inhibidor de angiogénesis entre 5 mg/kg y 15 mg/kg de peso corporal del sujeto humano.

42. La composición de la reivindicación 41 en la que el CRF y el inhibidor de angiogénesis están preparados para ser administrados a una dosis de inhibidor de angiogénesis de 12,5 mg, 25 mg, o 50 mg.

20 43. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 34 - 42, siendo dicho cáncer cáncer de mama, de pulmón, de colon o renal.

44. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 34 - 42, siendo el cáncer cáncer colorrectal metastásico, cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas, cáncer de mama metastásico, cáncer de mama metastásico HER2-negativo, o carcinoma de células renales avanzado

25

45. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 34 - 42, siendo el cáncer cáncer de colon o recto, cáncer colorrectal metastásico, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas, cáncer de mama, cáncer de mama metastásico, cáncer de mama metastásico
- 5 HER2-negativo, cáncer de cerebro, glioblastoma de adultos, glioblastoma pediátrico, glioblastoma resistente pediátrico, glioma, ependimoma, astrocitoma, meduloblastoma, meduloblastoma pediátrico, neuroglioma, oligodendroglioma o meningioma, cáncer renal, tal como carcinoma de células
- 10 renales avanzado, cáncer de vejiga, cáncer de cuello de útero, cáncer de colon (incluyendo cáncer colorrectal), cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado; cáncer de pulmón (tanto de células pequeñas como no pequeñas), cáncer de pulmón de células no pequeñas escamosas, melanoma, mieloma, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer de
- 15 páncreas, cáncer de próstata, sarcoma (incluyendo osteosarcoma), cáncer de piel (incluyendo carcinoma de células escamosas), cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer de útero, mesotelioma, colangiocarcinoma, leiomiosarcoma, liposarcoma, nasofaríngeo, neuroendocrino, de ovario, de glándulas salivares, o carcinoma de células fusiformes.
- 20 46. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 34 - 42, siendo el cáncer una metástasis procedente de cáncer de vejiga, cáncer de mama (incluyendo cáncer de mama metastásico HER2-negativo), cáncer de cuello de útero, cáncer de colon (incluyendo cáncer colorrectal), cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (tanto
- 25 de células pequeñas como no pequeñas), melanoma, mieloma, neuroblastoma,

cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer renal, sarcoma (incluyendo osteosarcoma), cáncer de piel (incluyendo carcinoma de células escamosas), cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer de útero, mesotelioma, colangiocarcinoma, leiomiosarcoma, liposarcoma, cáncer nasofaríngeo, cáncer neuroendocrino, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de glándulas salivares, cáncer de pulmón de células pequeñas, o carcinoma de células fusiformes.

47. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 34 - 42, siendo el cáncer un tumor metastásico cerebral procedente de cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello de útero, cáncer de colon (incluyendo cáncer colorrectal), cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (tanto de células pequeñas como no pequeñas), cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas, melanoma, mieloma, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer renal, carcinoma de células renales avanzado, sarcoma (incluyendo osteosarcoma), cáncer de piel (incluyendo carcinoma de células escamosas), cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer de útero, mesotelioma, colangiocarcinoma, leiomiosarcoma, liposarcoma, cáncer nasofaríngeo, cáncer neuroendocrino, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de glándulas salivares, cáncer de pulmón de células pequeñas, o carcinoma de células fusiformes.

### **RESUMEN**

Se proporcionan en el presente documento procedimientos para tratar cáncer en un ser humano mediante la administración de CRF, opcionalmente en combinación con un segundo agente, tal como un inhibidor

5 de angiogénesis.

U87 Fluc: curvas de supervivencia de Kaplan-Meier control, de DEX y de hCRF.

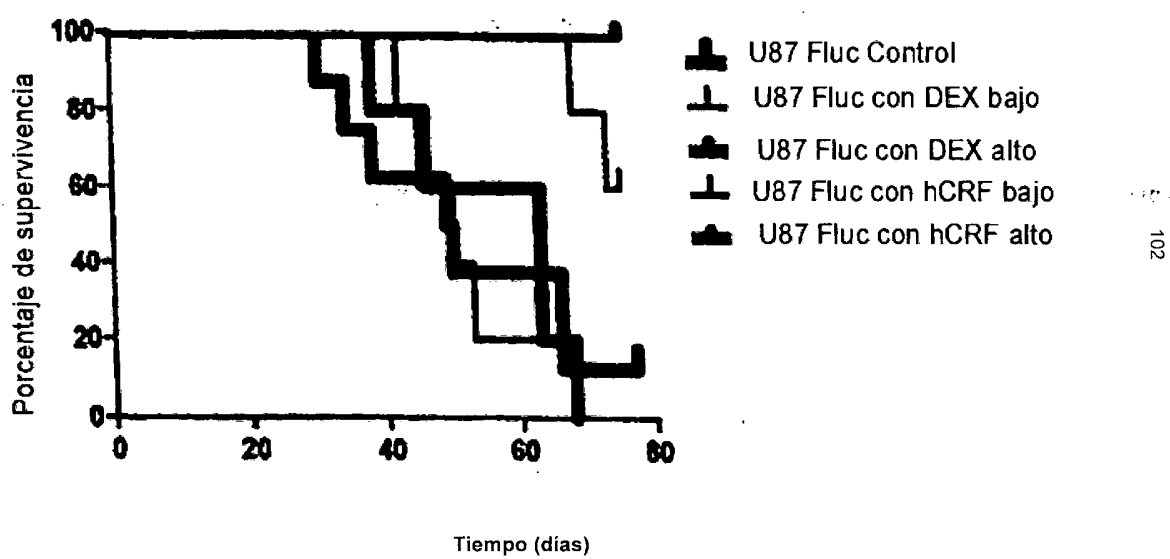


Figura 1

U87 FLuc: curvas de supervivencia de Kaplan-Meier control, de BiCNU y de TMZ.

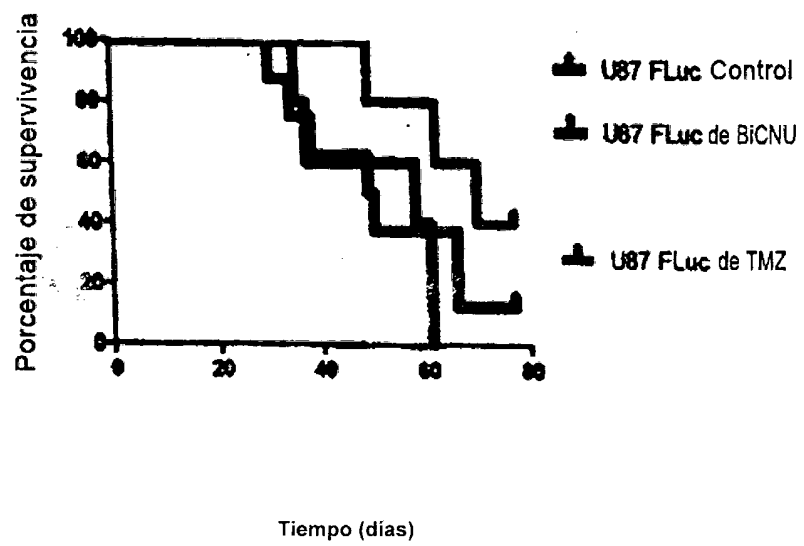


Figura 2

Grupo de U87 Fluc tratado con hCRF alto

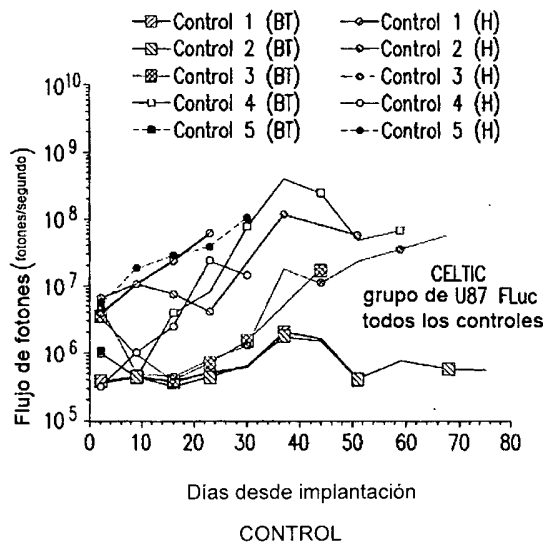


FIGURA 3A

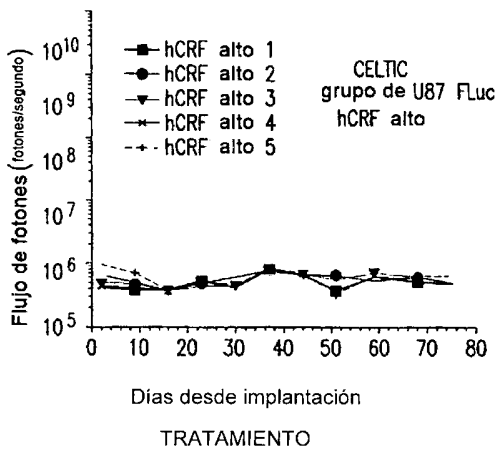


FIGURA 3B

Grupo de U87 Fluc tratado con hCRF bajo

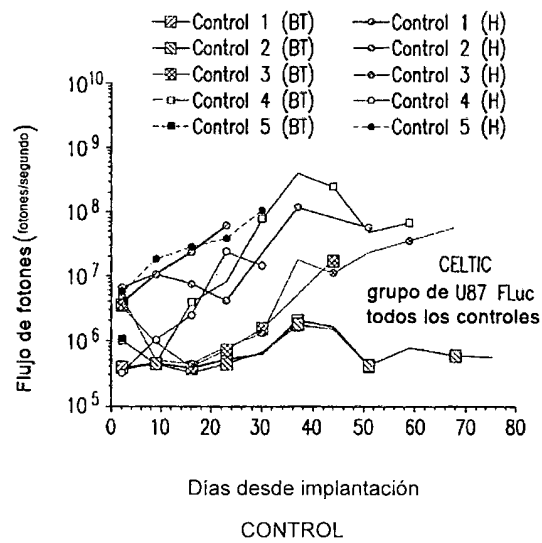


FIGURA 4A

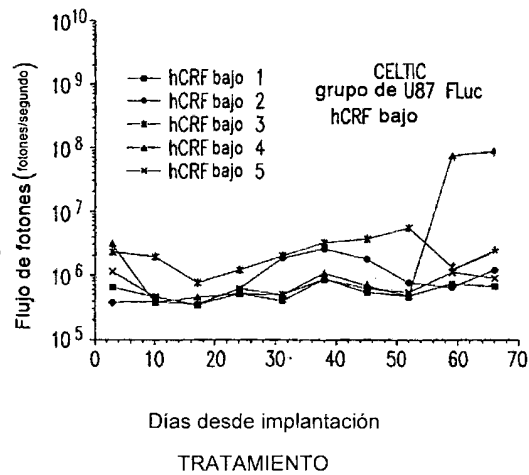


FIGURA 4B

pl

Grupo de U87 Fluc tratado con DEX alto

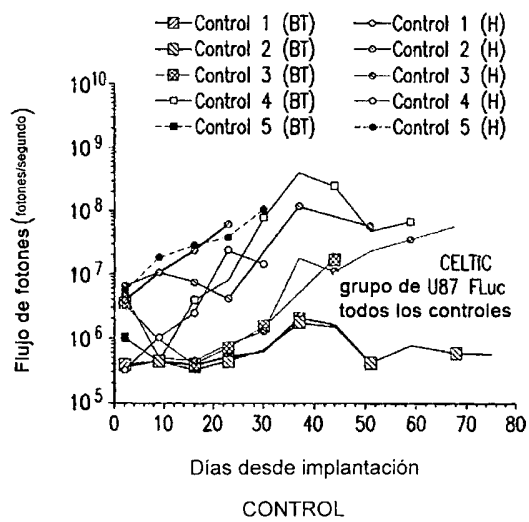


FIGURA 5A

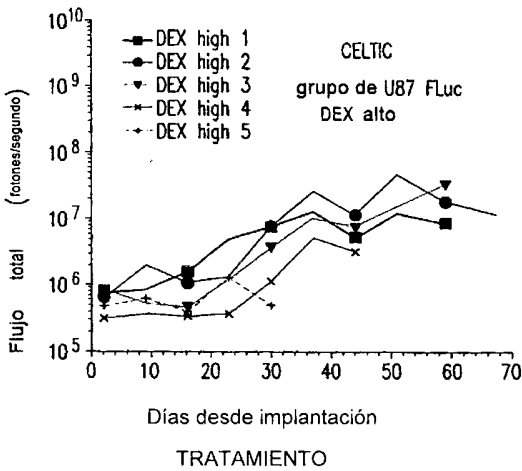


FIGURA 5B

Grupo de U87 Fluc tratado con BCNU

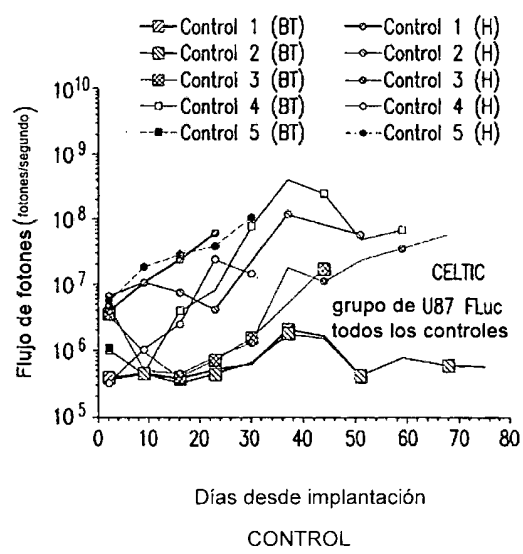


FIGURA 6A

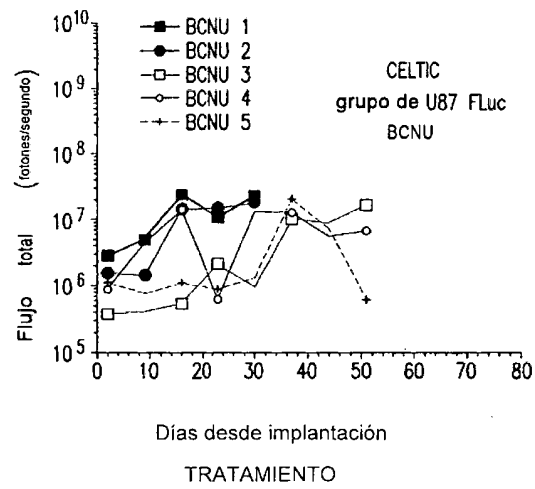


FIGURA 6B

102

Grupo de U87 Fluc tratado con TMZ

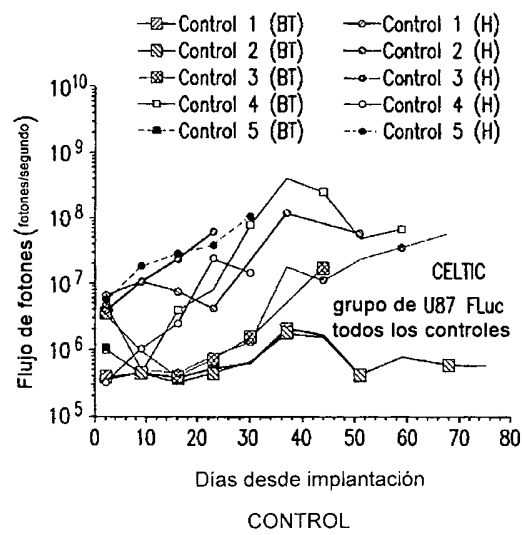


FIGURA 7A

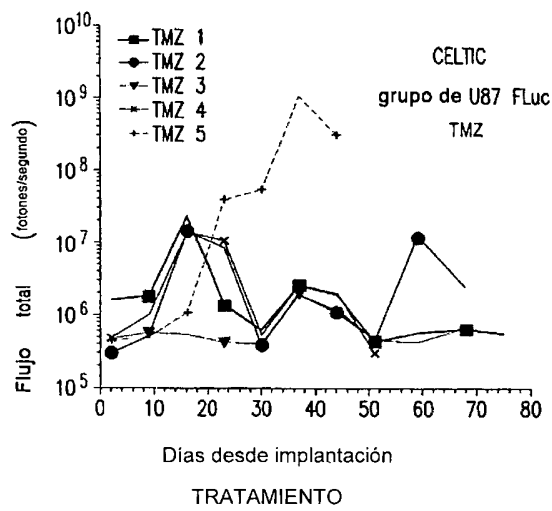


FIGURA 7B

103

Cambio tumoral

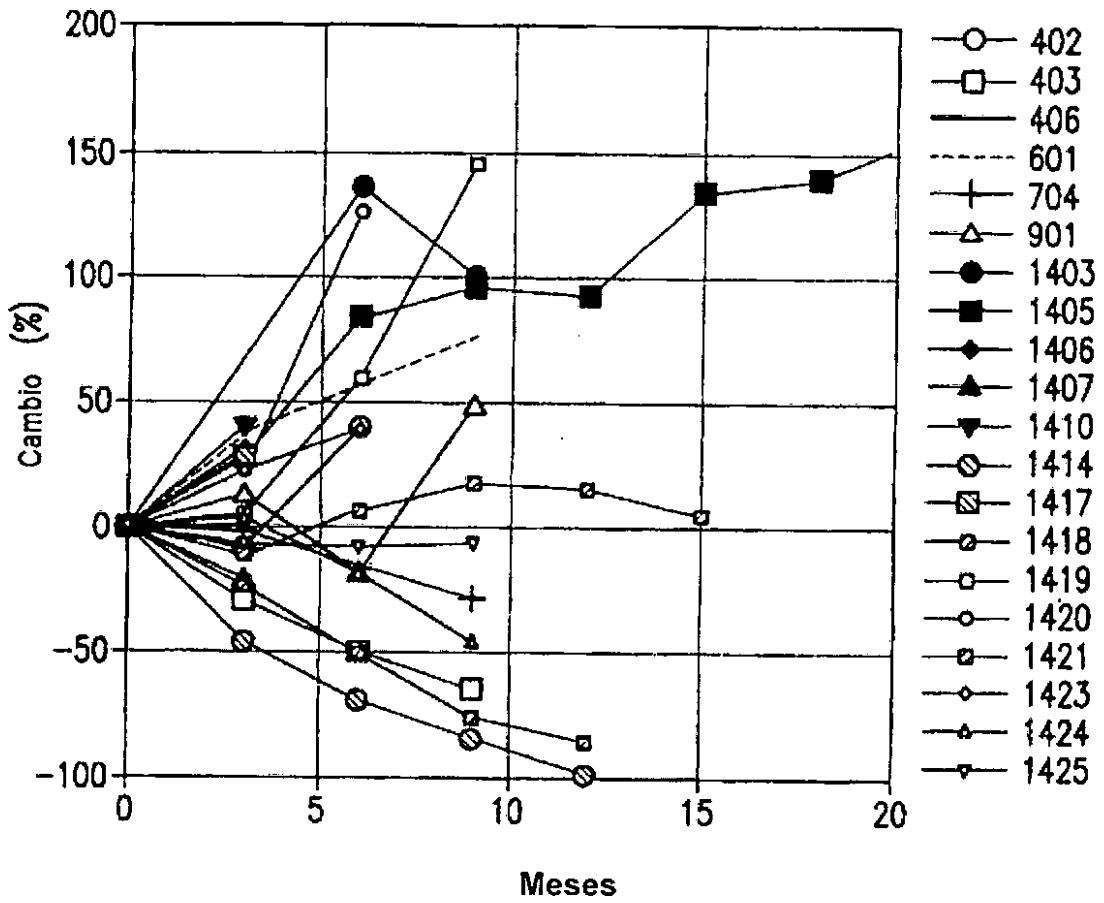


FIGURA 8

## Cambio tumoral

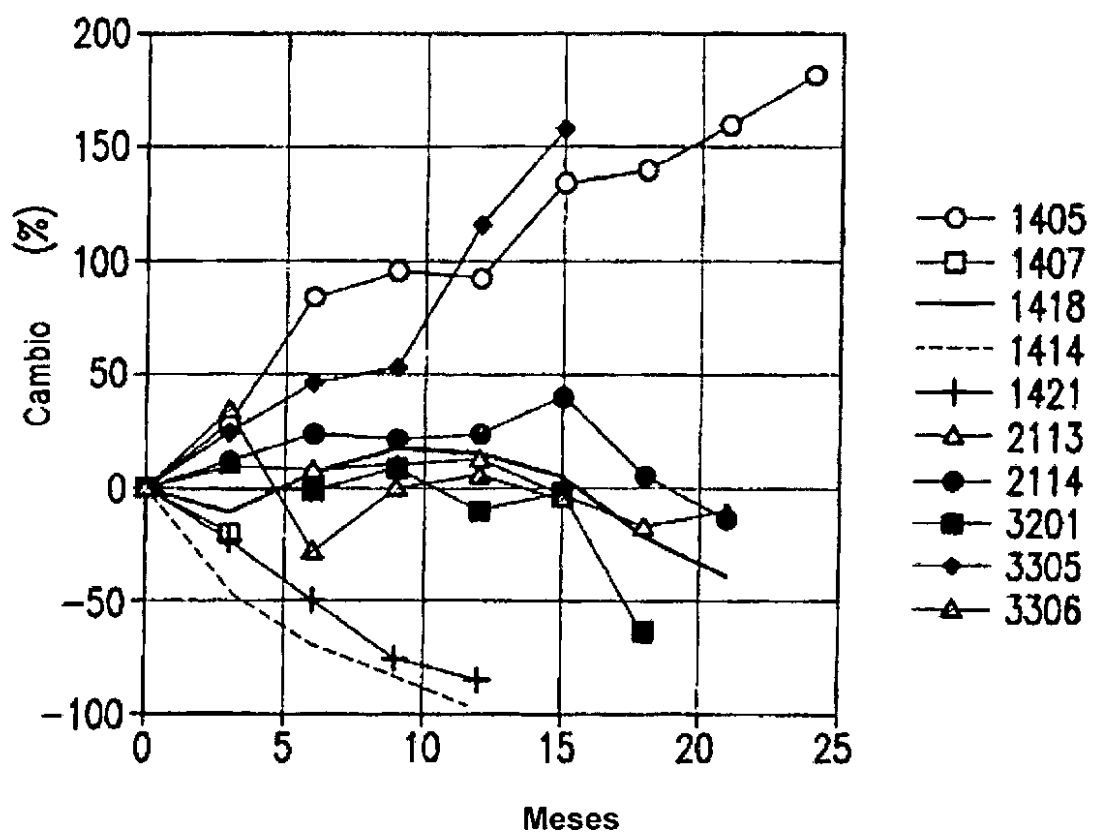
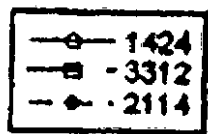


FIGURA 9

104



## Cambio tumoral

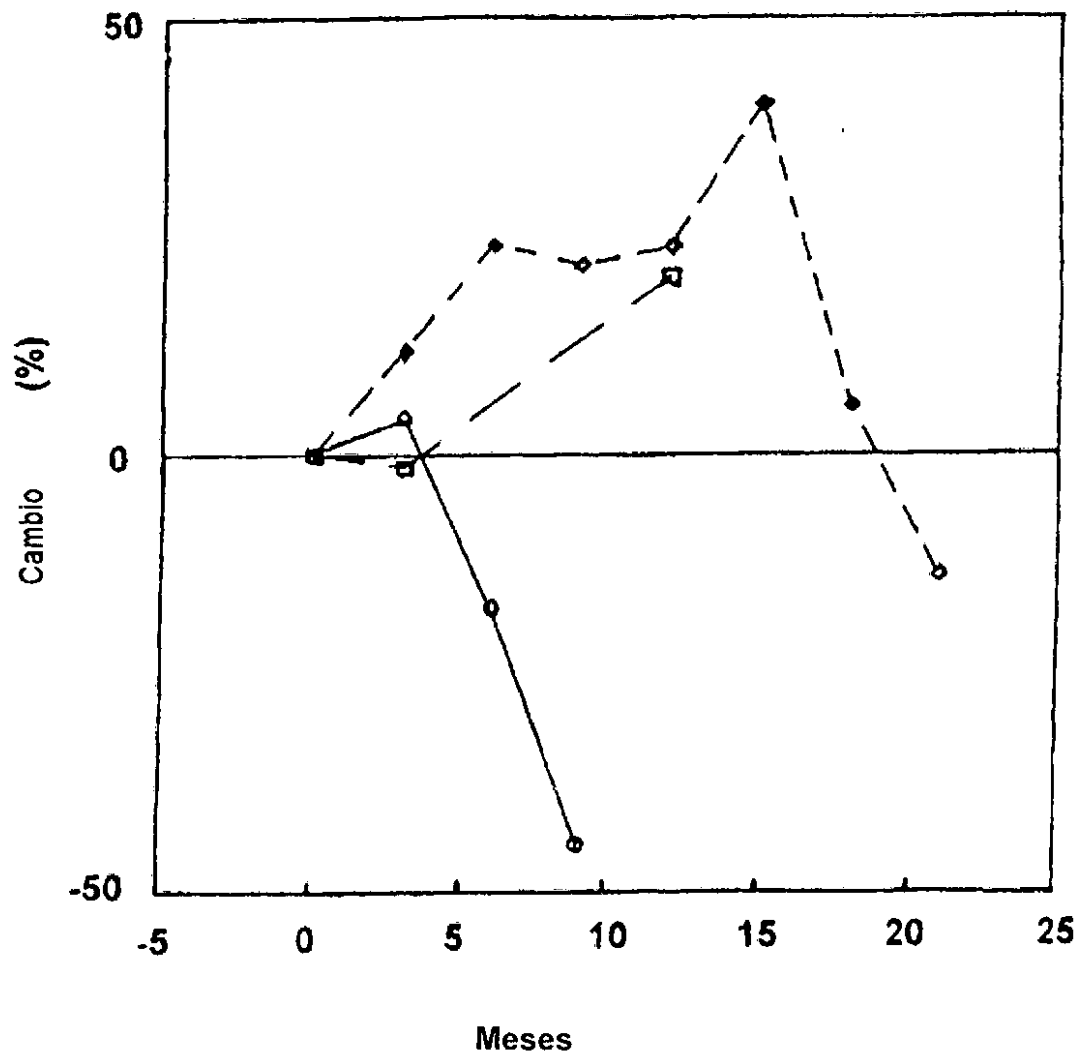


Figura 10

|       |    | 1 Fármaco/Agente de Prueba |          |       |     |                                            | 2 Fármaco/Agente de Prueba |          |       |     |                                            |
|-------|----|----------------------------|----------|-------|-----|--------------------------------------------|----------------------------|----------|-------|-----|--------------------------------------------|
| Grupo | N  | Agente                     | Vehículo | mg/kg | Vía | Programa                                   | Agente                     | Vehículo | mg/kg | Vía | Programa                                   |
| 1     | 10 | Vehículo                   |          | -     | sc  | bid                                        | -                          | -        | -     | -   | -                                          |
| 2     | 10 | SB1                        |          | 100*  | sc  | bid                                        | -                          | -        | -     | -   | -                                          |
| 3     | 10 | SB1                        |          | 200*  | sc  | bid                                        | -                          | -        | -     | -   | -                                          |
| 4     | 10 | bevacizumab                |          | 5     | ip  | dos veces a<br>la semana<br>hasta el final | -                          | -        | -     | -   | -                                          |
| 5     | 10 | SB1                        |          | 200*  | sc  | bid                                        | bevacizumab                |          | 5     | ip  | dos veces a<br>la semana<br>hasta el final |

\*-µg/kg

Figura 11A

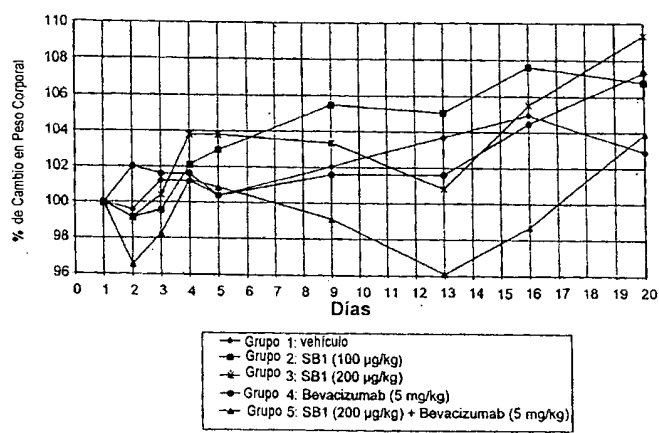


Figura 11B

Datos de Resumen de Promedio de Grupos Colo205-E257 (TV = 1000 mm<sup>3</sup> o Día 60)

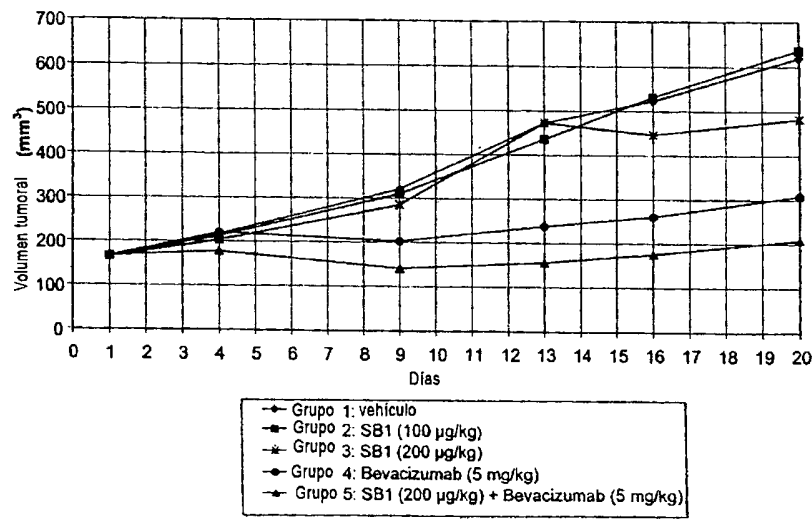


Figura 11C

Resumen de Respuesta de Colo205-e257 para el Día 20 (TV = 1000 mm<sup>3</sup> o Día 60, MTV en el día 1 para el Grupo 1: vehículo = 166,75)

| Pauta de tratamiento 1 |    |             |       |     |                                      | Mediana de TTE | TC | % de TGD | Sign. estadística | MTV (n) Día 20 | PR | CR | TFS | BW Nadir    | TR | NTRm | NTR |
|------------------------|----|-------------|-------|-----|--------------------------------------|----------------|----|----------|-------------------|----------------|----|----|-----|-------------|----|------|-----|
| Gr.                    | n  | Agente      | mg/kg | Vía | Programa                             |                |    |          |                   |                |    |    |     |             |    |      |     |
| 1 #                    | 10 | Vehículo    | -     | sc  | bid                                  | 20             | -- | --       |                   | 600 (10)       | 0  | 0  | 0   | -0,5 % (2)  | 0  | 0    | 0   |
| 2                      | 10 | SB1         | 100*  | sc  | bid                                  | 20             | 0  | 0        |                   | 527 (9)        | 0  | 0  | 0   | -0,6 % (2)  | 0  | 0    | 0   |
| 3                      | 10 | SB1         | 200*  | sc  | bid                                  | 20             | 0  | 0        |                   | 448 (8)        | 0  | 0  | 0   | -0,8 % (2)  | 0  | 0    | 0   |
| 4                      | 10 | bevacizumab | 5     | ip  | Dos veces a la semana hasta el final | 20             | 0  | 0        |                   | 320 (10)       | 0  | 0  | 0   | --          | 0  | 0    | 0   |
| 5                      | 10 | SB1         | 200*  | sc  | bid                                  | 20             | 0  | 0        |                   | 196 (10)       | 0  | 0  | 0   | -3,6 % (13) | 0  | 0    | 0   |

| Pauta de tratamiento 2 |    |             |       |     |                                      | Mediana de TTE | TC | % de TGD | Sign. estadística | MTV (n) Día 20 | PR | CR | TFS | BW Nadir    | TR | NTRm | NTR |
|------------------------|----|-------------|-------|-----|--------------------------------------|----------------|----|----------|-------------------|----------------|----|----|-----|-------------|----|------|-----|
| Gr.                    | n  | Agente      | mg/kg | Vía | Programa                             |                |    |          |                   |                |    |    |     |             |    |      |     |
| 1 #                    | 10 | -           | -     | -   | -                                    | 20             | -- | --       |                   | 600 (10)       | 0  | 0  | 0   | -0,5 % (2)  | 0  | 0    | 0   |
| 2                      | 10 | -           | -     | -   | -                                    | 20             | 0  | 0        |                   | 527 (9)        | 0  | 0  | 0   | -0,6 % (2)  | 0  | 0    | 0   |
| 3                      | 10 | -           | -     | -   | -                                    | 20             | 0  | 0        |                   | 448 (8)        | 0  | 0  | 0   | -0,8 % (2)  | 0  | 0    | 0   |
| 4                      | 10 | -           | -     | -   | -                                    | 20             | 0  | 0        |                   | 320 (10)       | 0  | 0  | 0   | --          | 0  | 0    | 0   |
| 5                      | 10 | bevacizumab | 5     | ip  | Dos veces a la semana hasta el final | 20             | 0  | 0        |                   | 196 (10)       | 0  | 0  | 0   | -3,6 % (13) | 0  | 0    | 0   |

# - Grupo Control  
\* - µg/kg

|                   |   |                                                                     |  |          |   |                                                                                                                                          |
|-------------------|---|---------------------------------------------------------------------|--|----------|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TTE de mediana    | - | Tiempo de Mediana al Punto final                                    |  | TFS      | - | Número de Supervivientes Libres de Tumores                                                                                               |
| Sign. estadística | - | Significancia estadística                                           |  | BW Nadir | - | Peso Corporal Promedio Más Bajo por Grupo (en base al menos a la mitad de los animales que quedan, expresado como % de BW medio inicial) |
| MTV (n)           | - | Volumen tumoral de mediana (número de animales usados para cálculo) |  | TR       | - | Número de Muertes relacionadas con Tratamientos                                                                                          |
| PR                | - | Número de regresiones parciales                                     |  | NTRm     | - | N.º de Muertes No relacionadas con tratamientos, debidas a Metástasis                                                                    |
| CR                | - | Número de regresiones completas                                     |  | NTR      | - | N.º de Muertes No relacionadas con tratamientos, debidas a Etiología de Accidentes/Desconocida                                           |

Figura 11D

115

199

|       |    | 1 Fármaco/Agente de Prueba |          |       |     |                                      | 2 Fármaco/Agente de Prueba |          |       |     |                                      |
|-------|----|----------------------------|----------|-------|-----|--------------------------------------|----------------------------|----------|-------|-----|--------------------------------------|
| Grupo | N  | Agente                     | Vehículo | mg/kg | Vía | Programa                             | Agente                     | Vehículo | mg/kg | Vía | Programa                             |
| 1     | 10 | Vehículo                   |          | -     | sc  | bid                                  | -                          | -        | -     | -   | -                                    |
| 2     | 10 | SB1                        |          | 100*  | sc  | bid                                  | -                          | -        | -     | -   | -                                    |
| 3     | 10 | SB1                        |          | 200*  | sc  | bid                                  | -                          | -        | -     | -   | -                                    |
| 4     | 10 | bevacizumab                |          | 5     | ip  | dos veces a la semana hasta el final | -                          | -        | -     | -   | -                                    |
| 5     | 10 | SB1                        |          | 200*  | sc  | bid                                  | bevacizumab                |          | 5     | ip  | dos veces a la semana hasta el final |

\*-µg/kg

Figura 12A

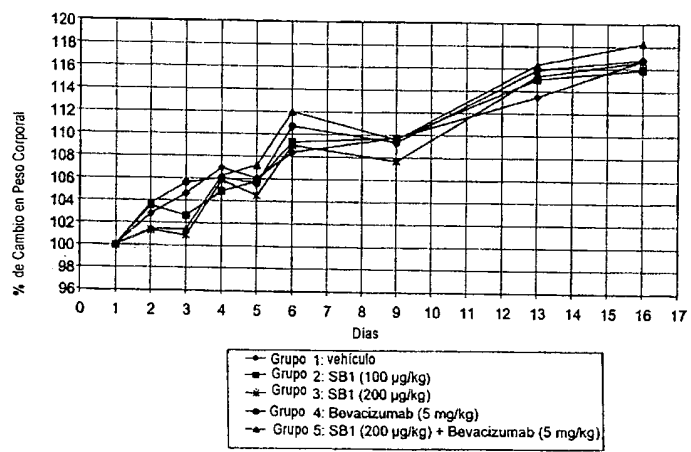


Figura 12B

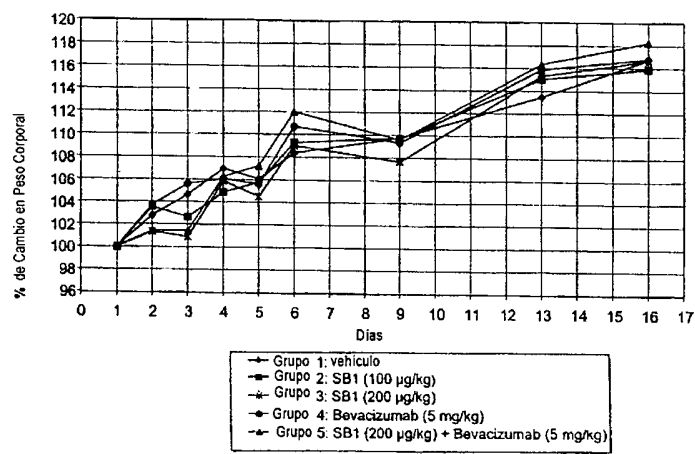


Figura 12C

Resumen de Respuesta de H1299-e271 para el Día 20 (TV = 2000 mm<sup>3</sup> o Día 60, MTV en el día 1 para el Grupo 1: vehículo = 100)

| Pauta de tratamiento 1 |    |                 |       |     |                                      | Mediana de TTE | TC | % de TGD | Sign. estadística | MTV (n) Día 20 | PR | CR | TFS | BW Nadir    | TR | NTRm | NTR |
|------------------------|----|-----------------|-------|-----|--------------------------------------|----------------|----|----------|-------------------|----------------|----|----|-----|-------------|----|------|-----|
| Gr. 1 #                | n  | Agente Vehículo | mg/kg | Via | Programa                             |                |    |          |                   |                |    |    |     |             |    |      |     |
| 1                      | 10 | -               | -     | sc  | bid                                  | 20             | -- | --       |                   | 1324 (6)       | 0  | 0  | 0   | -0,5 % (2)  | 0  | 0    | 0   |
| 2                      | 10 | SB1             | 100*  | sc  | bid                                  | 20             | 0  | 0        |                   | 1183 (9)       | 0  | 0  | 0   | -0,6 % (2)  | 0  | 0    | 0   |
| 3                      | 10 | SB1             | 200*  | sc  | bid                                  | 20             | 0  | 0        |                   | 1080 (6)       | 0  | 0  | 0   | -0,8 % (2)  | 0  | 0    | 0   |
| 4                      | 10 | bevacizumab     | 5     | ip  | Dos veces a la semana hasta el final | 20             | 0  | 0        |                   | 1044 (10)      | 0  | 0  | 0   | --          | 0  | 0    | 0   |
| 5                      | 10 | SB1             | 200*  | sc  | bid                                  | 20             | 0  | 0        |                   | 650 (10)       | 0  | 0  | 0   | -3,6 % (13) | 0  | 0    | 0   |

| Pauta de tratamiento 2 |    |             |       |     |                                      | Mediana de TTE | TC | % de TGD | Sign. estadística | MTV (n) Día 20 | PR | CR | TFS | BW Nadir    | TR | NTRm | NTR |
|------------------------|----|-------------|-------|-----|--------------------------------------|----------------|----|----------|-------------------|----------------|----|----|-----|-------------|----|------|-----|
| Gr. 1 #                | n  | Agente      | mg/kg | Via | Programa                             |                |    |          |                   |                |    |    |     |             |    |      |     |
| 1                      | 10 | -           | -     | -   | -                                    | 20             | -- | --       |                   | 1324 (6)       | 0  | 0  | 0   | -0,5 % (2)  | 0  | 0    | 0   |
| 2                      | 10 | -           | -     | -   | -                                    | 20             | 0  | 0        |                   | 1183 (9)       | 0  | 0  | 0   | -0,6 % (2)  | 0  | 0    | 0   |
| 3                      | 10 | -           | -     | -   | -                                    | 20             | 0  | 0        |                   | 1080 (6)       | 0  | 0  | 0   | -0,8 % (2)  | 0  | 0    | 0   |
| 4                      | 10 | -           | -     | -   | -                                    | 20             | 0  | 0        |                   | 1044 (10)      | 0  | 0  | 0   | --          | 0  | 0    | 0   |
| 5                      | 10 | bevacizumab | 5     | ip  | Dos veces a la semana hasta el final | 20             | 0  | 0        |                   | 650 (10)       | 0  | 0  | 0   | -3,6 % (13) | 0  | 0    | 0   |

# - Grupo Control  
\* - µg/kg

|                   |   |                                                                     |  |          |   |                                                                                                                                          |
|-------------------|---|---------------------------------------------------------------------|--|----------|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TTE de mediana    | - | Tiempo de Mediana al Punto final                                    |  | TFS      | - | Número de Supervivientes Libres de Tumores                                                                                               |
| Sign. estadística | - | Significancia estadística                                           |  | BW Nadir | - | Peso Corporal Promedio Más Bajo por Grupo (en base al menos a la mitad de los animales que quedan, expresado como % de BW medio inicial) |
| MTV (n)           | - | Volumen tumoral de mediana (número de animales usados para cálculo) |  | TR       | - | Número de Muertes relacionadas con Tratamientos                                                                                          |
| PR                | - | Número de regresiones parciales                                     |  | NTRm     | - | N° de Muertes No relacionadas con tratamientos, debidas a Metástasis                                                                     |
| CR                | - | Número de regresiones completas                                     |  | NTR      | - | N° de Muertes No relacionadas con tratamientos, debidas a Etiología de Accidentes/Desconocida                                            |

Figura 12D

119

108

|       |    | 1 Fármaco/Agente de Prueba |          |       |     |                                            | 2 Fármaco/Agente de Prueba |          |       |     |                                            |
|-------|----|----------------------------|----------|-------|-----|--------------------------------------------|----------------------------|----------|-------|-----|--------------------------------------------|
| Grupo | N  | Agente                     | Vehículo | mg/kg | Vía | Programa                                   | Agente                     | Vehículo | mg/kg | Vía | Programa                                   |
| 1     | 10 | Vehículo                   |          | -     | sc  | bid                                        | -                          | -        | -     | -   | -                                          |
| 2     | 10 | SB1                        |          | 100*  | sc  | bid                                        | -                          | -        | -     | -   | -                                          |
| 3     | 10 | SB1                        |          | 200*  | sc  | bid                                        | -                          | -        | -     | -   | -                                          |
| 4     | 10 | bevacizumab                |          | 5     | ip  | dos veces a<br>la semana<br>hasta el final | -                          | -        | -     | -   | -                                          |
| 5     | 10 | SB1                        |          | 200*  | sc  | bid                                        | bevacizumab                |          | 5     | ip  | dos veces a<br>la semana<br>hasta el final |

\*-µg/kg

Figura 13A

Datos de Resumen de Promedio de Grupos MX-1-e247 (TV = 1500 mm<sup>3</sup> o Día 60)

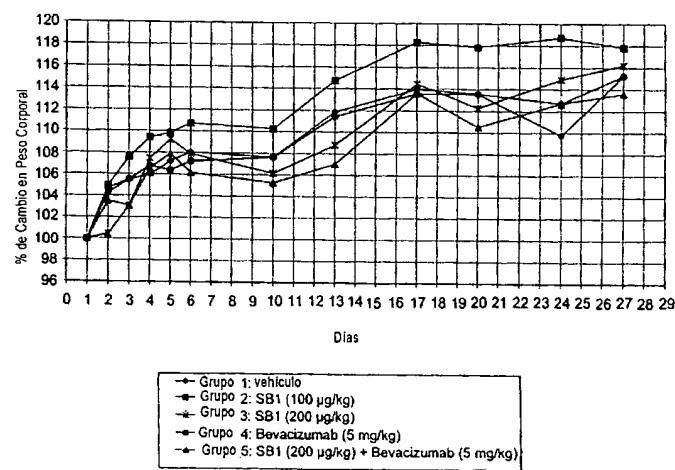


Figura 13B

108

Datos de Resumen de Promedio de Grupos MX-1-e247 (TV = 1500 mm<sup>3</sup> o Día 60)

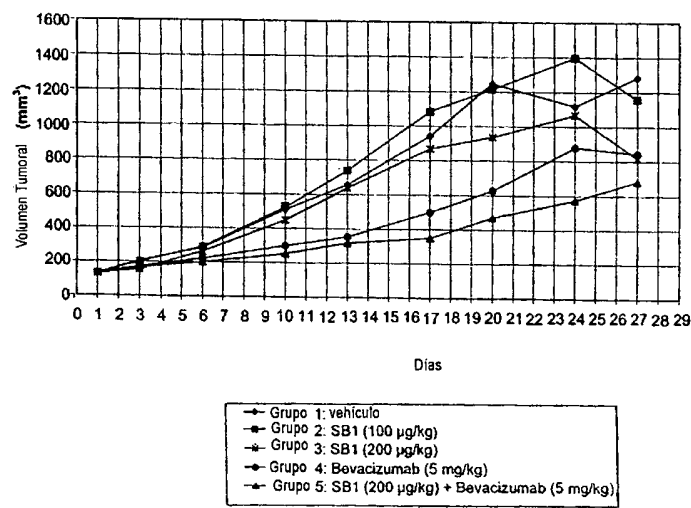


Figura 13C

Resumen de Respuesta de MX-e247 para el Día 27 (TV = 1500 mm<sup>3</sup> o Día 60, MTV en el día 1 para el Grupo

1: vehículo = 126)

| Pauta de tratamiento 1 |    |             |       |     |                                      | Mediana de TTE | TC  | % de TGD | Sign. estadística | MTV (n) Día 20 | PR | CR | TFS | BW Nadir    | TR | NTRm | NTR |
|------------------------|----|-------------|-------|-----|--------------------------------------|----------------|-----|----------|-------------------|----------------|----|----|-----|-------------|----|------|-----|
| Gr.                    | n  | Agente      | mg/kg | Via | Programa                             |                |     |          |                   |                |    |    |     |             |    |      |     |
| 1 #                    | 10 | Vehículo    | -     | sc  | bid                                  | 19,8           | --  | --       |                   | 1166 (10)      | 0  | 0  | 0   | -0,5 % (2)  | 0  | 0    | 0   |
| 2                      | 10 | SB1         | 100*  | sc  | bid                                  | 23             | 3,2 | 16       |                   | 1437 (3)       | 0  | 0  | 0   | -0,6 % (2)  | 0  | 0    | 0   |
| 3                      | 10 | SB1         | 200*  | sc  | bid                                  | 27             | 3,2 | 36       |                   | 847 (5)        | 0  | 0  | 0   | -0,8 % (2)  | 0  | 0    | 0   |
| 4                      | 10 | bevacizumab | 5     | ip  | Dos veces a la semana hasta el final | 27             | 3,2 | 36       |                   | 756 (6)        | 0  | 0  | 0   | -- (2)      | 0  | 0    | 0   |
| 5                      | 10 | SB1         | 200*  | sc  | bid                                  | 27             | 3,2 | 36       |                   | 405 (7)        | 0  | 0  | 0   | -3,6 % (13) | 0  | 0    | 0   |

| Pauta de tratamiento 2 |    |             |       |     |                                      | Mediana de TTE | TC  | % de TGD | Sign. estadística | MTV (n) Día 20 | PR | CR | TFS | BW Nadir    | TR | NTRm | NTR |
|------------------------|----|-------------|-------|-----|--------------------------------------|----------------|-----|----------|-------------------|----------------|----|----|-----|-------------|----|------|-----|
| Gr.                    | n  | Agente      | mg/kg | Via | Programa                             |                |     |          |                   |                |    |    |     |             |    |      |     |
| 1 #                    | 10 | -           | -     | -   | -                                    | 19,8           | --  | --       |                   | 1166 (10)      | 0  | 0  | 0   | -0,5 % (2)  | 0  | 0    | 0   |
| 2                      | 10 | -           | -     | -   | -                                    | 23             | 3,2 | 16       |                   | 1437 (3)       | 0  | 0  | 0   | -0,6 % (2)  | 0  | 0    | 0   |
| 3                      | 10 | -           | -     | -   | -                                    | 27             | 3,2 | 36       |                   | 847 (5)        | 0  | 0  | 0   | -0,8 % (2)  | 0  | 0    | 0   |
| 4                      | 10 | -           | -     | -   | -                                    | 27             | 3,2 | 36       |                   | 756 (6)        | 0  | 0  | 0   | -- (2)      | 0  | 0    | 0   |
| 5                      | 10 | bevacizumab | 5     | ip  | Dos veces a la semana hasta el final | 27             | 3,2 | 36       |                   | 405 (7)        | 0  | 0  | 0   | -3,6 % (13) | 0  | 0    | 0   |

# - Grupo Control

\* - µg/kg

|                   |   |                                                                     |          |   |                                                                                                                                          |
|-------------------|---|---------------------------------------------------------------------|----------|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TTE de mediana    | - | Tiempo de Mediana al Punto final                                    | TFS      | - | Número de Supervivientes Libres de Tumores                                                                                               |
| Sign. estadística | - | Significancia estadística                                           | BW Nadir | - | Peso Corporal Promedio Más Bajo por Grupo (en base al menos a la mitad de los animales que quedan, expresado como % de BW medio inicial) |
| MTV (n)           | - | Volumen tumoral de mediana (número de animales usados para cálculo) | TR       | - | Número de Muertes relacionadas con Tratamientos                                                                                          |
| PR                | - | Número de regresiones parciales                                     | NTRm     | - | N.º de Muertes No relacionadas con tratamientos, debidas a Metástasis                                                                    |
| CR                | - | Número de regresiones completas                                     | NTR      | - | N.º de Muertes No relacionadas con tratamientos, debidas a Etiología de Accidentes/Desconocida                                           |

Figura 13D

10

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)  
(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau

(43) International Publication Date  
29 December 2010 (29.12.2010)



(10) International Publication Number  
**WO 2010/149357 A3**

- (51) International Patent Classification:  
*A61K 38/22* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
- (21) International Application Number:  
PCT/EP2010/003781
- (22) International Filing Date:  
24 June 2010 (24.06.2010)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:  
61/220,055 24 June 2009 (24.06.2009) US
- (72) Inventor; and  
(71) Applicant : EVANS-FREKE, Stephen [IE/US]; P.O.  
Box 270, St. Thomas, Virgin Islands 00804 (US).
- (74) Agent: WEBER, Martin; Jones Day, Prinzregenten-  
strasse 11, 80538 München (DE).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,  
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,  
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,  
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,

KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,  
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,  
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,  
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,  
ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,  
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,  
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK,  
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the  
claims and to be republished in the event of receipt of  
amendments (Rule 48.2(h))

- (88) Date of publication of the international search report:  
16 June 2011

(54) Title: METHODS OF USING CORTICOTROPIN-RELEASING FACTOR FOR THE TREATMENT OF CANCER

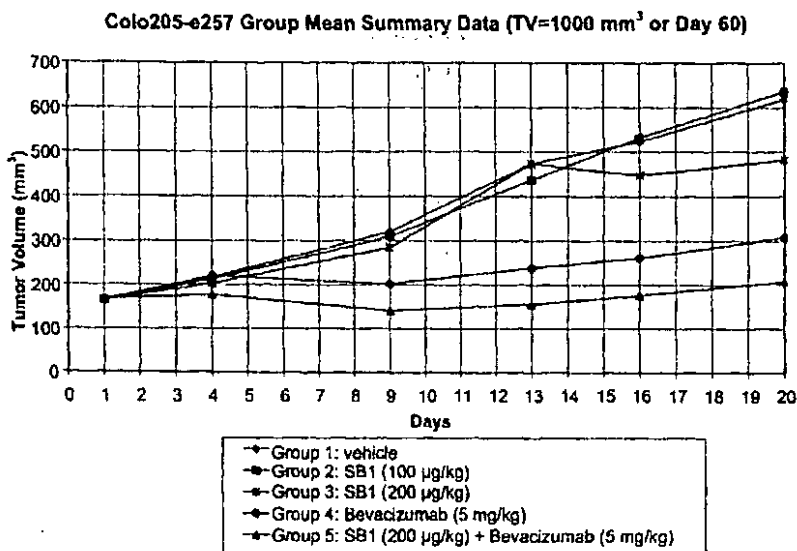


Figure 11C

(57) Abstract: Provided herein is are methods of treating cancer in a human by administering CRF, optionally in combination with a second agent, such as an angiogenesis inhibitor.

WO 2010/149357 A3

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2010/003781

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 INV. A61K38/22 A61P35/00  
 ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, INSPEC, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Relevant to claim No. |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y         | <p>RYAN ROBERT P ET AL: "Corticotropin acetate exhibits preclinical antitumor activity against the human glioma U87 xenograft",<br/>         PROCEEDINGS OF THE ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US,<br/>         vol. 50, 22 April 2009 (2009-04-22), pages 563-564, XP008135558,<br/>         ISSN: 0197-016X<br/>         abstract</p> <p style="text-align: center;">-----<br/>         -/--</p> | 1-47                  |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 April 2011

Date of mailing of the international search report

03/05/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Orlando, Michele

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2010/003781

112

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Relevant to claim No. |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y         | REUBI JEAN CLAUDE ET AL: "Expression of CRF1 and CRF2 receptors in human cancers", JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM, THE ENDOCRINE SOCIETY, US, vol. 88, no. 7, 1 July 2003 (2003-07-01), pages 3312-3320, XP009128682, ISSN: 0021-972X, DOI: DOI:10.1210/JC.2002-021853<br>the whole document<br>page 3319, column 1                                              | 1-47                  |
| Y         | -----<br>BALE TRACY L ET AL: "A new role for corticotropin-releasing factor receptor-2: suppression of vascularization.", TRENDS IN CARDIOVASCULAR MEDICINE FEB 2003 LNKD- PUBMED:12586442, vol. 13, no. 2, February 2003 (2003-02), pages 68-71, XP002633376, ISSN: 1050-1738<br>the whole document<br>page 70, column 3, paragraph 3                                             | 1-47                  |
| Y         | -----<br>BALE TRACY L ET AL: "Corticotropin-releasing factor receptor 2 is a tonic suppressor of vascularization", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, vol. 99, no. 11, 28 May 2002 (2002-05-28), pages 7734-7739, XP002633377, ISSN: 0027-8424<br>the whole document<br>page 7739                                                    | 1-47                  |
| Y         | -----<br>BARTSCH ET AL: "Combined Antiangiogenic Therapy is Superior to Single Inhibitors in a Model of Renal Cell Carcinoma", JOURNAL OF UROLOGY, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, BALTIMORE, MD, US, vol. 179, no. 1, 19 November 2007 (2007-11-19), pages 326-332, XP022384134, ISSN: 0022-5347, DOI: DOI:10.1016/J.JURO.2007.08.086<br>the whole document<br>page 330 - page 331 | 1-47                  |
| X,P       | -----<br>WO 2009/134396 A2 (NEUTRON ROW; EVANS-FREKE STEPHEN [US])<br>5 November 2009 (2009-11-05)<br>the whole document<br>paragraphs [0075], [0079]<br>-----<br>-/--                                                                                                                                                                                                             | 1-47                  |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2010/003781

113

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Relevant to claim No. |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y         | REUBI JEAN CLAUDE ET AL: "Expression of CRF1 and CRF2 receptors in human cancers", JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM, THE ENDOCRINE SOCIETY, US, vol. 88, no. 7, 1 July 2003 (2003-07-01), pages 3312-3320, XP009128682, ISSN: 0021-972X, DOI: DOI:10.1210/JC.2002-021853 the whole document page 3319, column 1                                     | 1-47                  |
| Y         | BALE TRACY L ET AL: "A new role for corticotropin-releasing factor receptor-2: suppression of vascularization.", TRENDS IN CARDIOVASCULAR MEDICINE FEB 2003 LNKD- PUBMED:12586442, vol. 13, no. 2, February 2003 (2003-02), pages 68-71, XP002633376, ISSN: 1050-1738 the whole document page 70, column 3, paragraph 3                                             | 1-47                  |
| Y         | BALE TRACY L ET AL: "Corticotropin-releasing factor receptor 2 is a tonic suppressor of vascularization", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, vol. 99, no. 11, 28 May 2002 (2002-05-28), pages 7734-7739, XP002633377, ISSN: 0027-8424 the whole document page 7739                                                    | 1-47                  |
| Y         | BARTSCH ET AL: "Combined Antiangiogenic Therapy is Superior to Single Inhibitors in a Model of Renal Cell Carcinoma", JOURNAL OF UROLOGY, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, BALTIMORE, MD, US, vol. 179, no. 1, 19 November 2007 (2007-11-19), pages 326-332, XP022384134, ISSN: 0022-5347, DOI: DOI:10.1016/J.JURO.2007.08.086 the whole document page 330 - page 331 | 1-47                  |
| X,P       | WO 2009/134396 A2 (NEUTRON ROW; EVANS-FREKE STEPHEN [US]) 5 November 2009 (2009-11-05) the whole document paragraphs [0075], [0079]                                                                                                                                                                                                                                 | 1-47                  |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2010/003781

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Relevant to claim No. |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X,P       | WO 2010/057962 A2 (NEUTRON LTD; HENRY WILLIAM [GB]) 27 May 2010 (2010-05-27)<br>the whole document<br>paragraphs [0128], [0131].<br>-----                                                                                                                                                                                                                          | 1-47                  |
| A         | HSU JERRY Y ET AL: "Monoclonal antibodies targeting vascular endothelial growth factor: current status and future challenges in cancer therapy",<br>BIODRUGS: CLINICAL IMMUNOTHERAPEUTICS, BIOPHARMACEUTICALS AND GENE THERAPY, ADIS INTERNATIONAL, FR,<br>vol. 23, no. 5,<br>1 January 2009 (2009-01-01), pages 289-304, XP009129983,<br>ISSN: 1173-8804<br>----- | 1-47                  |
| A         | JAIN R K ET AL: "Angiogenesis in brain tumours",<br>NATURE REVIEWS NEUROSCIENCE,,<br>vol. 8, no. 8, 1 January 2007 (2007-01-01)<br>, pages 610-622, XP008135550,<br>ISSN: 1471-003X<br>-----                                                                                                                                                                       | 1-47                  |

114

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/003781

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date         |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------------|
| WO 2009134396                             | A2                  | 05-11-2009                 | AU 2009241813 A1 05-11-2009 |
|                                           |                     |                            | CA 2722426 A1 05-11-2009    |
|                                           |                     |                            | EP 2259793 A2 15-12-2010    |
|                                           |                     |                            | US 2010113341 A1 06-05-2010 |
| -----                                     |                     |                            |                             |
| WO 2010057962                             | A2                  | 27-05-2010                 | NONE                        |
| -----                                     |                     |                            |                             |

Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA



No. 11-177200-00000-0000

Fecha: 2011-12-22 17:27:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 114

PATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

|                                   |                                                                                     |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita una patente.                                             |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud   |
| <input type="checkbox"/>          | Descripción de la invención                                                         |
| <input type="checkbox"/>          | Dibujos de ser estos pertinentes                                                    |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento) |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                 |

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

|                                              |                                                                                                                         |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita una PCT                                                                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/>          | Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen) |
| <input type="checkbox"/>                     | Dibujos de ser estos pertinentes                                                                                        |
| <input checked="" type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)                                     |
| Completa <input checked="" type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                                                     |

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

|                                   |                                                                                                           |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita Diseño industrial                                                              |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud                         |
| <input type="checkbox"/>          | Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                                             |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                                       |

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

|                                   |                                                                                   |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita un esquema de trazado                                  |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud |
| <input type="checkbox"/>          | Representación gráfica de un esquema de trazado                                   |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                     |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                               |