



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 602 12 415 T2 2006.11.23

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 427 420 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 602 12 415.8

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/EP02/10194

(96) Europäisches Aktenzeichen: 02 779 338.9

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2003/022282

(86) PCT-Anmeldetag: 11.09.2002

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 20.03.2003

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 16.06.2004

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 14.06.2006

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 23.11.2006

(51) Int Cl.⁸: A61K 31/50 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

331025 P	12.09.2001	US
318694 P	12.09.2001	US
322044 P	14.09.2001	US
388163 P	12.06.2002	US

(73) Patentinhaber:

Novartis AG, Basel, CH

(74) Vertreter:

Spott, Weinmiller & Böhm, 80336 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR

(72) Erfinder:

DUGAN, Han, Margaret, Woodside, NY 11377, US;
WOOD, Marjorie, Jeanette, CH-4105 Biel-Benken,
CH

(54) Bezeichnung: DIE VERWENDUNG VON EINER 4-PYRIDYL METHYLPHthalazine ENTHALTENDEN KOMBINATION ZUR BEHANDLUNG VON TUMOREN

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung eines antiangiogen wirksamen 4-Pyridylmethylphthalazins in Kombination mit einer Chemotherapie durch kontemporäre, separate oder sequenzielle Verabreichung der jeweiligen Wirkstoffe, insbesondere zur Verwendung bei der Behandlung einer proliferativen Krankheit, vor allem einer soliden Tumorerkrankung, beispielsweise von Renalkrebs. Weiter bezieht sich die vorliegenden Erfindung auf die Verwendung einer solchen Kombination zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung einer proliferativen Krankheit, auf ein Verfahren zur Behandlung eines Warmblüters, insbesondere eines Menschen, und auf verbesserte Regime zur Verabreichung von 1-(4-Chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazin.

[0002] 4-Pyridylmethylphthalazinderivate sind selektive Inhibitoren von VEGF Rezeptortyrosinkinase, wobei deren Zubereitung, pharmazeutische Formulierungen und Verfahren zur Herstellung solcher Verbindungen beschrieben werden in WO 00 59 509 A, EP 0 204 892 A, WO 01 10 859 A und insbesondere in US 6 258 812 A und diese Druckschriften hiermit eingeführt werden. Solche Verbindungen verringern die Mikrovaskulatur, hemmen das Wachstum von Primärtumoren und Metastasen in Tiermodellen und eignen sich zur Behandlung von Krankheiten, welche assoziiert sind mit deregulierter Angiogenese, insbesondere neoplastische Krankheiten (solide Tumore), wie Brustkrebs, Colonkrebs, Lungenkrebs, vor allem kleinzelligem Lungenkrebs und Prostatakrebs.

[0003] Bei der vorliegenden Erfindung ist das 4-Pyridylmethylphthalazinderivat insbesondere 1-(4-Chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon. Studien an Menschen haben gezeigt, dass 1-(4-Chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazin gut vertragen wird und eine Vaskularpermeabilität von Tumoren reduziert. Selbstverständlich sollen weitere Bezugnahmen auf 1-(4-Chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazin auch pharmazeutisch annehmbare Salze hier von einschließen.

[0004] Die chemotherapeutische Behandlung proliferativer Krankheiten ist in der Technik bekannt.

[0005] Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass die antineoplastische Wirkung, insbesondere bei der Behandlung einer proliferativen Krankheit, vor allem einer soliden Tumorkrankheit, beispielsweise von Renalkrebs und insbesondere von metastatischem Renalkrebs, welcher gegen andere als antineoplastische Mittel bekannte Chemotherapeutika refraktär ist, mit einer hierin definierten Kombination größer ist als die Wirkung einer Therapie unter Anwendung einer Chemotherapie oder eines 4-Pyridyl-

methylphthalazinderivats allein.

[0006] Bei einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst die Chemotherapie eine Platinverbindung und einen antineoplastischen Antimetabolit und optional Folinsäure. Bei einer speziellen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst die Chemotherapie eine Platinverbindung, 5-Fluorouracil und Folinsäure. Bei einer weiteren speziellen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst die Chemotherapie eine Platinverbindung, Capecitabin und Folinsäure.

[0007] Die Bezeichnung antineoplastischer Antimetabolit beinhaltet 5-Fluorouracil, Tegafur, Capecitabin, Cladribin, Cytarabin, Fludarabinphosphat, Fluorouridin, Gemcitabin, 6-Mercaptourin, Hydroxyharnstoff, Methotrexat, Edatrexat und Salze solcher Verbindungen und ferner auch ZD 1694 (RALTITREXED®), LY231514 (ALIMTA®), LY264618 (LOMOTREXOL®) und OGT719.

[0008] 5-Fluorouracil kann beispielsweise gemäß der Beschreibung von US 2 802 005 A hergestellt werden. Es kann bei der vorliegenden Erfindung wie im Handel erhältlich verwendet werden, und Beispiele hierfür sind die Marken EFUDEX®, FLURACIL® oder FLUROBLASTIN®. Tegafur kann insbesondere in Form einer Zusammensetzung angewandt werden, wie sie in US 5 116 600 A und US 5 525 603 beschrieben wird. Ferner kann Tegafur beispielsweise auch in der Form verabreicht werden, wie sie unter den Marken FTORAFUR®, LAMAR® oder NEBEREK® vertrieben wird. Capecitabin kann beispielsweise in der Form verabreicht werden, wie sie in US 5 472 949 A beschrieben wird, oder auch in der Form, wie sie beispielsweise unter der Marke XELODA® im Handel erhältlich ist. Cladribin kann beispielsweise gemäß US 4 760 135 A hergestellt werden. Es kann beispielsweise in der Form verabreicht werden, wie sie unter den Marken LEUSTATIN® oder LEUSTAT® im Handel erhältlich ist. Cytarabin kann beispielsweise gemäß der Offenbarung in US 3 116 282 A oder von Hessler in J. Org. Chem. 41 (1970) Seite 1828 offenbart wird. Es kann beispielsweise in der Form verabreicht werden, wie sie unter den Marken ARA-C®, CYTOSAR® oder UDICIL® im Handel erhältlich ist. Ein geeignetes Salz einer solchen Verbindung ist Cytarabinocfosfat (STARASID®), welches gemäß der Beschreibung in US 4 812 560 A hergestellt werden kann. Fludarabinphosphat kann gemäß der Beschreibung in US 4 357 324 A hergestellt werden. Es kann in einer Form angewandt werden, wie sie unter der Marke FLUDARA® im Handel erhältlich ist. Gemcitabin kann beispielsweise gemäß der Offenbarung von US 5 464 826 A verabreicht werden oder auch in der Form, wie sie beispielsweise unter der Marke GEMZAR® im Handel erhältlich ist. 6-Mercaptourin (6-Purinethol) kann beispielsweise gemäß der Beschreibung in US 2 933 498 A hergestellt werden. Es

kann in einer Form angewandt werden, wie sie beispielsweise unter den Marken LEUKERIN® oder PURINETHOL® im Handel erhältlich ist. Hydroxyharnstoff kann beispielsweise gemäß der Offenbarung in US 2 705 727 A hergestellt werden. Methotrexat kann in einer Form verwendet werden, wie sie beispielsweise unter den Marken FOLEX® oder MTX® im Handel erhältlich ist. Edatrexat kann beispielsweise gemäß der Offenbarung in US 4 369 319 A hergestellt werden.

[0009] Der Ausdruck Folinsäure bezieht sich auf N-[4-[(2-Amino-5-formyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-4-oxo-6-pteridinyl)methyl]amino]benzoyl-L-glutaminsäure, die beispielsweise unter der Marke LEUCOVORIN® im Handel erhältlich ist.

[0010] Der hierin verwendete Ausdruck Platinverbindung bezieht sich auf Carboplatin, Cisplatin oder Oxaliplatin. Oxaliplatin ist als Platinverbindung bevorzugt.

[0011] Der hierin verwendete Ausdruck Carboplatin bezieht sich auf das antineoplastische Mittel cis-Diamin-(1,1-cyclobutandicarboxylato)platin-(II), wie dies beispielsweise in US 4 140 707 A offenbart ist oder von R.C. Harrison et al. beschrieben wird in Inorg. Chem. Acta 46, L15 (1980). Dieser Wirkstoff kann beispielsweise in der Form verabreicht werden, wie sie unter den Marken CARBOPLAT® oder PARAPLATIN® im Handel erhältlich ist.

[0012] Der hierin verwendete Ausdruck Oxaliplatin bezieht sich auf das auch als Oxalatoplatin bekannte antineoplastische Mittel, wie dies beispielsweise in US 5 716 988 A offenbart ist. Dieser Wirkstoff kann beispielsweise in der Form verabreicht werden, wie dies im soeben angeführten US Patent beschrieben ist, oder auch in der Form, wie sie beispielsweise unter den Marken ELOXANTINE® oder 1-OHP® im Handel erhältlich ist.

[0013] Der hierin verwendete Ausdruck Cisplatin bezieht sich auf das auch als cis-Diamindichloroplatin bekannte antineoplastische Mittel, wobei diese Verbindung und ihre Anwendung als antineoplastisches Mittel beispielsweise in DE 2 318 020 A offenbart ist.

[0014] Der hierin verwendete Ausdruck Topoisomeraseinhibitoren beinhaltet unter anderem Topotecan, Irinotecan, 9-Nitrocamptothecin und das makromolekulare Camptothecinkonjugat PNU-166148 (Verbindung A1 in WO 99 17 804). Irinotecan kann beispielsweise in der Form verabreicht werden, wie sie beispielsweise unter der Marke CAMPTOSAR® im Handel erhältlich ist. Topotecan kann beispielsweise in der Form verabreicht werden, wie sie beispielsweise unter der Marke HYCAMTIN® im Handel erhältlich ist.

[0015] In einem breiteren Sinn der vorliegenden Erfindung bezieht sich der Ausdruck Chemotherapie auf die Verabreichung eines antineoplastischen Mittels, welches aus der Gruppe ausgewählt ist, die einschließt Aromataseinhibitoren, Antiöstrogene, Topoisomerase-II-inhibitoren, mikrotubul wirksame Mittel, Proteinkinase-C-inhibitoren, Gonadorelinagonisten, Antiandrogene, Bisphosphonate, Histondeacetylaseinhibitoren, S-Adenosylmethionin-decarboxylaseinhibitoren und Trastuzumab.

[0016] Bei einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist das antineoplastische Mittel aus der Gruppe ausgewählt, welche besteht aus Aromataseinhibitoren, Antiöstrogenen, Topoisomerase-II-inhibitoren, mikrotubul wirksamen Mitteln, insbesondere Discodermolid, Proteinkinase-C-inhibitoren, insbesondere Staurosporinderivate, Gonadorelinagonisten, Antiandrogene, Bisphosphonate, insbesondere Pamidronsäure oder Zoledronsäure, und Trastuzumab. Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft die Kombination eines antiangiogen wirksamen 4-Pyridylmethylphthalazins, insbesondere von 1-(4-Chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazin, und Discodermolid.

[0017] Der hierin verwendete Ausdruck Aromataseinhibitor bezieht sich auf Verbindungen, welche die Produktion von Östrogen inhibieren, nämlich die Umwandlung der Substrate Androstendion und Testosteron zu Östron und Östradiol. Unter diesen Ausdruck fallen Steroide, insbesondere Exemestan und Formestan, und insbesondere Nichtsteroide, speziell Aminoglutethimid, Vorozol, Fadrozol, Anastrozol und ganz besonders Letrozol. Exemestan kann beispielsweise in der Form verabreicht werden, wie sie beispielsweise unter der Marke AROMASIN® im Handel erhältlich ist. Formestan kann beispielsweise in der Form verabreicht werden, wie sie beispielsweise unter der Marke LENTARON® im Handel erhältlich ist. Fadrozol kann beispielsweise in der Form verabreicht werden, wie sie unter der Marke AFEMA® im Handel erhältlich ist. Anastrozol kann beispielsweise in der Form verabreicht werden, wie sie beispielsweise unter der Marke ARIMIDEX® im Handel erhältlich ist. Letrozol kann beispielsweise in der Form verabreicht werden, wie sie beispielsweise unter den Marken FEMARA® oder FEMAR® im Handel erhältlich ist. Aminoglutethimid kann beispielsweise in der Form verabreicht werden, wie sie beispielsweise unter der Marke ORIMETEN® im Handel erhältlich ist.

[0018] Eine erfindungsgemäße Kombination, die ein antineoplastisches Mittel enthält, welches ein Aromataseinhibitor ist, eignet sich besonders gut zur Behandlung von Hormonrezeptor-positiven Brusttumoren.

[0019] Der hierin verwendete Ausdruck Antiöstro-

gen bezieht sich auf Verbindungen, welche den Effekt von Östrogenen auf den Östrogenrezeptorspiegel antagonisieren. Dieser Ausdruck beinhaltet ua Tamoxifen, Fulvestrant, Raloxifen und Raloxifenvydrochlorid. Tamoxifen kann beispielsweise in der Form verabreicht werden, wie sie beispielsweise unter der Marke NOLVADEX® im Handel erhältlich ist. Raloxifenvydrochlorid kann beispielsweise in der Form verabreicht werden, wie sie beispielsweise unter der Marke EVISTA® im Handel erhältlich ist. Fulvestrant kann gemäß der Beschreibung in US 4 659 516 A formuliert oder beispielsweise in der Form verabreicht werden, wie sie beispielsweise unter der Marke FASLODEX® im Handel erhältlich ist.

[0020] Der hierin verwendete Ausdruck Topoisomerase-II-Inhibitor beinhaltet ua die Antracycline Doxorubicin, einschließlich einer liposomalen Formulierung, wie sie beispielsweise unter der Marke CAELYX® im Handel erhältlich ist, Epirubicin, Idarubicin und Nemorubicin, die Anthrachinone Mitoxantron und Losoxantron und die Podophilotoxine Etoposid und Teniposid. Etoposid kann beispielsweise in der Form verabreicht werden, wie sie beispielsweise unter der Marke ETOPOPHOS® im Handel erhältlich ist. Teniposid kann beispielsweise in der Form verabreicht werden, wie sie beispielsweise unter der Marke VM 26-BRISTOL® im Handel erhältlich ist. Doxorubicin kann beispielsweise in der Form verabreicht werden, wie sie beispielsweise unter der Marke ADRIABLASTIN® im Handel erhältlich ist. Epirubicin kann beispielsweise in der Form verabreicht werden, wie sie beispielsweise unter der Marke FARMORUBICIN® im Handel erhältlich ist. Idarubicin kann beispielsweise in der Form verabreicht werden, wie sie beispielsweise unter der Marke ZAVEDOS® im Handel erhältlich ist. Mitoxantron kann beispielsweise in der Form verabreicht werden, wie sie beispielsweise unter der Marke NOVANTRON® im Handel erhältlich ist.

[0021] Der Ausdruck mikrotubule Wirkstoffe bezieht sich auf mikrotubule Stabilisiermittel und mikrotubule Destabilisiermittel, welche aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Paclitaxel, Docetaxel, Eleutherobin und den Vincaalkaloiden, wie Vinblastin, insbesondere Vinblastinsulfat, Vincristin, insbesondere Vincristinsulfat und Vinorelbine, und Discodermolid. Vinblastinsulfat kann beispielsweise in der Form verabreicht werden, wie sie beispielsweise unter der Marke VINBLASTIN R.P.® im Handel erhältlich ist. Vincristinsulfat kann beispielsweise in der Form verabreicht werden, wie sie beispielsweise unter der Marke FARMISTIN® im Handel erhältlich ist. Discodermolid kann beispielsweise hergestellt werden gemäß US 4 939 168 A und US 5 618 487 A des Harbor Branch Oceanographic Institute oder durch chemische Synthesen, wie sie beispielsweise beschrieben werden in GB 2 280 677 A, WO 98 24 429 A, US 5 789 605 und US 6 031 133 A.

[0022] Der hierin verwendete Ausdruck Proteinkinase-C-Inhibitoren bezieht sich insbesondere auf Stauroporinderivate und bevorzugt solche Derivate, wie sie in US 5 093 330 A beschrieben sind. Diese Verbindungen können in der Form verabreicht werden, wie dies in WO 99 48 896 A beschrieben ist.

[0023] Der hierin verwendete Ausdruck antiangiogen wirksame Verbindungen bezieht sich auf Thalidomid (THALOMID®) und SU 5416.

[0024] Der hierin verwendete Ausdruck Gonadorelinagonist beinhaltet ua Abarelix, Goserelin und Goserelinacetat. Goserelin wird in US 4 100 274 beschrieben und kann beispielsweise in der Form verabreicht werden, wie sie beispielsweise unter der Marke ZOLADEX® im Handel erhältlich ist. Abarelix kann beispielsweise gemäß der Beschreibung in US 5 843 901 A formuliert werden.

[0025] Der hierin verwendete Ausdruck Antiandrogene beinhaltet ua Bicalutamid (CASODEX®), welches beispielsweise gemäß der Beschreibung in US 4 636 505 A formuliert werden kann.

[0026] Der hierin verwendete Ausdruck Bisphosphonate beinhaltet ua Etridonsäure, Clodronsäure, Tiludronsäure, Pamidronsäure, Alendronsäure, Ibandronsäure, Risedronsäure und Zoledronsäure. Etridonsäure kann beispielsweise in der Form verabreicht werden, wie sie beispielsweise unter der Marke DIDRONEL® im Handel erhältlich ist. Clodronsäure kann beispielsweise in der Form verabreicht werden, wie sie beispielsweise unter der Marke BONEFOS® im Handel erhältlich ist. Tiludronsäure kann beispielsweise in der Form verabreicht werden, wie sie beispielsweise unter der Marke SKELID® im Handel erhältlich ist. Pamidronsäure kann beispielsweise in der Form verabreicht werden, wie sie unter der Marke AREDIA® im Handel erhältlich ist. Alendronsäure kann beispielsweise in der Form verabreicht werden, wie sie beispielsweise unter der Marke FOSAMAX® im Handel erhältlich ist. Ibandronsäure kann beispielsweise in der Form verabreicht werden, wie sie beispielsweise unter der Marke BONDRAZAT® im Handel erhältlich ist. Risedronsäure kann beispielsweise in der Form verabreicht werden, wie sie beispielsweise unter der Marke ACTONEL® im Handel erhältlich ist. Zoledronsäure kann beispielsweise in der Form verabreicht werden, wie sie beispielsweise unter der Marke ZOMETA® im Handel erhältlich ist.

[0027] Der hierin verwendete Ausdruck Histoneacetylaseinhibitoren beinhaltet ua MS-275, SAHA, FK228 (früher FR901228), Trichostatin A und die Verbindungen, wie sie in WO 02 22 577 A beschrieben sind, insbesondere NVP-LAQ824 und dessen Lactatsalz.

[0028] Der hierin verwendete Ausdruck S-Adeno-

sylmethionin-decarboxylaseinhibitoren beinhaltet ua die in US 5 461 076 A beschriebenen Verbindungen.

[0029] Trastuzumab kann beispielsweise in der Form verabreicht werden, wie sie beispielsweise unter der Marke HERCEPTIN® im Handel erhältlich ist.

[0030] Die Struktur der Wirkstoffe, wie sie durch Codenummern, generische Namen oder Marken identifiziert sind, kann der aktuellen Ausgabe des Standardkompendiums The Merck Index oder entsprechenden Datenbanken entnommen werden, beispielsweise Patents International, wie IMS World Publications.

[0031] Die vorliegende Erfindung bezieht sich ferner auf ein Kombinationspräparat, umfassend (a) ein antiangiogen wirksames 4-Pyridylmethylphthalazin, insbesondere 1-(4-Chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazin, und (b) ein oder mehrere Chemotherapeutika, insbesondere Oxaliplatin, Folinsäure und 5-Fluorouracil.

[0032] Der hierin verwendete Ausdruck Kombinationspräparat definiert insbesondere einen Kit aus Teilen im Sinn der Kombinationspartner (a) und (b) gemäß obiger Definition, welcher unabhängig dosiert oder durch Verwendung verschiedener fixer Kombinationen mit unterschiedlichen Mengen der Kombinationspartner (a) und (b) dosiert werden kann, beispielsweise simultan oder zu verschiedenen Zeitpunkten. Die Teile des Kits aus Teilen können beispielsweise simultan oder chronologisch gestaffelt verabreicht werden, nämlich zu unterschiedlichen Zeitpunkten und bei gleichen oder verschiedenen Zeitintervallen für jeden Teil des Kits aus Teilen.

[0033] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auch auf die Verwendung einer erfindungsgemäßen Kombination zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung einer proliferativen Krankheit.

[0034] Die erfindungsgemäße Kombinationstherapie eignet sich insbesondere zur Behandlung solider Tumorkrankheiten. Der Ausdruck solide Tumorkrankheiten bedeutet vor allem Renalkrebs, Brustkrebs, Eierstockkrebs, Colonkrebs, beispielsweise fortgeschrittenen Colorektalkrebs, und im Allgemeinen Krebskrankheiten des Gastrointestinaltrakts, beispielsweise Magenkrebss, Cervixkrebs, Lungenkrebs, insbesondere kleinzelligem Lungenkrebs und nicht kleinzelligem Lungenkrebs, Kopf- und Nackenkrebs, Blasenkrebs, Prostatakrebs, Kaposi-Sarkom, karzinoidre Tumoren und karzinoidre Syndrome. Die erfindungsgemäße Kombination hemmt das Wachstum solider Tumoren und flüssiger Tumoren und eignet sich auch zur Verhinderung des metastatischen Wachstums dieser Tumoren.

[0035] Der hierin verwendete Ausdruck karzinoidre

Tumoren bezieht sich auf einen neuroendokrinen Tumor, der aus den enterochromaffinen Zellen entspringt, welche vorwiegend im Intestinum und hauptsächlich in den Bronchien verstreut sind. Zu Peptiden, welche durch karzinoidre Tumoren synthetisiert werden, gehören 5-Hydroxytryptamin und 5-Hydroxytryptophan.

[0036] Der hierin verwendete Ausdruck karzinoides Syndrom bezieht sich auf eine Krankheit, insbesondere die Manifestation einer fortgeschrittenen Krankheit, zu deren Symptomen kutane Rötungen – Flushing-, Diarrhöe und eine palpable Abdominalmasse oder Hepatomelie gehörten. Bei dieser Krankheit bezieht sich die Harnkonzentration von 5-Hydroxyindoleolessigsäure (5-HIAA) typischerweise direkt auf das Volumen des Tumors und korreliert mit der Überlebenschance. Ein Spiegel von über 8 mg pro 25 h an 5-HIAA ist eine sensitiver Messwert bei 75 % aller Fälle an karzinoidem Syndrom. Ein weiterer Indikator für dieses Syndrom ist ein erhöhter Serotoninspiegel im Plasma, insbesondere ein Plasmaserotonin spiegel von über etwa 250, vor allem 350 ng/ml.

[0037] Der hierin verwendete Ausdruck metastatisches Wachstum umfasst die metastatische Streuung von Tumoren sowie das Wachstum und die Entwicklung von Mikrometastasen in anderen Organen der Krebspatienten.

[0038] Bezugnahmen auf die Kombinationspartner (a) und (b) sollen selbstverständlich auch die pharmazeutisch annehmbaren Salze der Verbindungen einschließen.

[0039] Eine Kombination, welche (a) wenigstens einen in der Chemotherapie bekannten antineoplastischen Wirkstoff und (b) ein 4-Pyridylmethylphthalazinderivat enthält, in welcher die Wirkstoffe jeweils in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes vorhanden sind, und die optional auch wenigstens einen pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält, wird hierin als eine erfindungsgemäße Kombination bezeichnet.

[0040] Die Art proliferativer Krankheiten ist multifaktoriell. Unter bestimmten Umständen können auch Arzneimittel mit zueinander unterschiedlichen Wirkungsmechanismen kombiniert werden. Lediglich eine Betrachtung irgendeiner Kombination an Wirkstoffen, welche unterschiedliche Wirkungsarten aufweisen, führt jedoch nicht notwendigerweise zu Kombinationen mit vorteilhaften Effekten.

[0041] Umso überraschender ist der experimentelle Befund, dass die Verabreichung einer erfindungsgemäßen Kombination in vivo nicht nur zu einem vorteilhaften Effekt führt, insbesondere einem synergistischen therapeutischen Effekt, beispielsweise bezüglich einer Verlangsamung, Arretierung oder Umkehr

der Bildung von Neoplasmen oder einer längeren Dauer einer Tumorantwort, sondern auch weitere überraschende vorteilhafte Effekte ergibt, beispielsweise weniger Nebeneffekte, eine verbesserte Lebensqualität und eine niedrigere Mortalität und Morbidität, im Vergleich zu einer Monotherapie, bei welcher lediglich einer der pharmazeutisch wirksamen Bestandteile zur Anwendung gelangt, wie sie bei der erfindungsgemäßen Kombination verwendet werden.

[0042] Die wirksame Dosis eines jeden Kombinationspartners in der erfindungsgemäßen Kombination kann schwanken in Abhängigkeit von der jeweils angewandten Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung, der Art der Verabreichung, dem zu behandelnden Zustand und dessen Strenge. Das Dosierungsregime der erfindungsgemäßen Kombination wird daher nach einer Reihe von Faktoren ausgewählt, zu denen unter anderem der Verabreichungsweg, die Renalfunktion und die Heparfunktion des Patienten gehören. Ein Arzt, Kliniker oder Veterinärmediziner mit durchschnittlichen Fachkenntnissen kann ohne weiteres die wirksame Menge der einzelnen Wirkstoffe bestimmen und verordnen, welche für eine Verhinderung, Konterung oder Arretierung des Fortschreitens des Zustands erforderlich ist. Eine optimale Präzision zur Erzielung einer Konzentration der Wirkstoffe innerhalb des Bereichs, der eine Wirksamkeit ohne Toxizität ergibt, erfordert ein Regime, das auf den Kinetiken der Verfügbarkeit des Wirkstoffs gegen an den jeweiligen Zielstellen beruht.

[0043] Zur Bestimmung der wirksamen Dosis des als antiangiogenes Mittels verwendeten 4-Pyridylmethylphthalazins, welches an Patienten, insbesondere an einzelne Patienten, zwecks einer Monotherapie oder einer Kombinationstherapie verabreicht werden soll, können zwei Biomarker, nämlich die Spiegel an DCE-MRI und Plasma VEGF, verwendet werden, zusammen mit Expositions-, Sicherheits- und Tumorantwortdaten. Zu diesem Zweck erhalten Patienten beispielsweise eine kontinuierliche Tagesdosis von beispielsweise 50, 150, 300, 500, 750, 1000, 1500 oder 2000 mg an 1-(4-Chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazin. Pharmakokinetische Proben (PK) werden als Vordosis an den Tagen 1, 15 und 28 entnommen. Die DCE-MRI Spiegel, welche die Veränderung der Tumorperfusion und Vaskularisation reflektieren, werden an der Grundlinie, am 2. Tag und am 28. Tag bestimmt. Für alle evaluierbaren MRI Scannungen lässt sich eine Kontrastverbesserung des Gesamttumors durch Berechnung der bidirekionalen Transferkonstante (Ki) abschätzen, welche ausgedrückt wird als Prozentwert der Grundlinien Ki, und zwar durch Evaluierung am 2. Tag und am 28. Tag. Die Plasma VEGF, nämlich ein durch die Tumorzellen gebildeter proangiogener Faktor, reflektiert den Hypoxiestatus des Tumors, wobei hierfür Proben an der Grundlinie und an den Tagen 1, 8, 15, 22 und 28 gezogen werden. Es besteht eine signifikante Beziehung zwi-

schen dem Prozentwert der Grundlinien Ki und einer Erhöhung der Dosis des als antiangiogenes Mittel verwendeten 4-Pyridylmethylphthalazins sowie von dessen Expositionskonzentration und Plasmakonzentration bei einer Bestimmung durch die Spearman Rank Korrelation. Ferner gibt es eine signifikante Beziehung zwischen der prozentualen Erniedrigung der Ki und der Veränderung der Größe der Leberkrankheit am Ende des zweiten Zyklus gemäß einer Messung der Veränderung der Summe aller messbaren Leberschäden (bidimensionales Produkt). Patienten mit einer nicht progressiven Krankheit weisen eine signifikant größere Erniedrigung der mittleren Ki auf. Eine 50 bis 60 %ige Reduktion der Ki ist mit einer nicht progressiven Krankheit assoziiert.

[0044] Im Allgemeinen kann das 4-Pyridylmethylphthalazinderivat zur Behandlung eines Renalkarzinoms auf kontinuierlicher Basis, beispielsweise täglich, verabreicht werden. Für 1-(4-Chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazin werden orale Tagesdosen im Bereich von 300 mg bis 4000 mg, beispielsweise im Bereich von 300 mg/Tag bis 2000 mg/Tag oder von 300 mg/Tag bis 1000 mg/Tag, insbesondere von 300, 500, 750, 1000, 1500 oder 2000 mg/Tag, als eine pharmazeutisch wirksame Dosis angesehen. Andere Verabreichungspläne dürften ebenfalls wirksam sein und liegen innerhalb des Schutzmfangs der vorliegenden Erfindung. Wird 1-(4-Chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazin als ein pharmazeutisch annehmbares Salz verabreicht, dann wird hiervon eine äquivalente Menge der freien Base, nämlich ein Äquivalent der oben beschriebenen Mengen, verwendet.

[0045] In einer erfindungsgemäßen Kombination kann das 4-Pyridylmethylphthalazinderivat, insbesondere das 1-(4-Chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazin, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon auf einer kontinuierlichen Basis verabreicht werden, beispielsweise täglich, während der Chemotherapie und im Anschluss daran. Dabei wird eine orale Tagesdosis im Bereich von 500 mg bis 4000 mg in Betracht gezogen, beispielsweise im Bereich von 500 mg/Tag bis 2000 mg/Tag, insbesondere 1000, 1500 oder 2000 mg/Tag. Im Schutzmfang der vorliegenden Erfindung können jedoch auch andere Verabreichungsschemata eingeschlossen sein. Bei Verabreichung des 4-Pyridylmethylphthalazinderivats, insbesondere des 1-(4-Chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazins, in einer Salzform, sind die obigen oralen täglichen Dosierungsbereiche so eingestellt, dass eine äquivalente Menge an freier Base verabreicht wird.

[0046] Werden die Kombinationpartner, welche bei der erfindungsgemäßen Kombination zur Anwendung gelangen, in der Form angewandt, in welcher sie als einzelne Wirkstoffe im Handel erhältlich sind, dann kann deren Dosis und Art der Verabreichung

entsprechend der Information erfolgen, wie sie in der Packungsbeilage des jeweiligen Handelsprodukts zu finden ist, damit sich der hierin beschriebene günstige Effekt ergibt, sofern hierin nichts anderes gesagt ist.

[0047] Die Chemotherapie wird im Allgemeinen entsprechend anerkannter Verabreichungspläne verabfolgt. Solche Verabreichungspläne sind in der Technik bekannt, wie beispielsweise der Verabreichungsplan von deGramont für Colorektalkrebs. Bei einer speziellen Ausführungsform umfasst die Chemotherapie die Verabreichung von Oxaliplatin, Folinsäure und 5-Fluorouracil entsprechend anerkannter Verabreichungspläne, wie sie ebenfalls in der Technik bekannt sind. Ein besonderer Chemotherapieplan, nach welchem 85 mg/m² an Oxaplatin am ersten Tag verabreicht werden, 200 mg/m² Folinsäure als eine zweistündige Infusion am ersten und am zweiten Tag verabreichten werden und 5-Fluorouracil als Bolus in einer Dosis von 400 mg/m² gefolgt von 600 mg/m² während 22 h am ersten und am zweiten Tag verabfolgt werden, wobei diese Anwendung alle 14 Tage erfolgt, ist besonders geeignet.

[0048] 5-Fluorouracil kann einem Menschen in einem Dosierungsbereich verabreicht werden, der von 50 bis 1000 mg/m²Tag variiert, beispielsweise bei 500 mg/m²Tag liegt.

[0049] Capecitabin kann einem Menschen in einem Dosierungsbereich verabreicht werden, der von 10 bis 1000 mg/m²Tag variiert.

[0050] Gemcitabin kann einem Menschen in einem Dosierungsbereich verabreicht werden, der von 10 bis 1000 mg/Woche variiert.

[0051] Methotrexat kann einem Menschen in einem Dosierungsbereich verabreicht werden, der von 5 bis 500 mg/m²Tag variiert.

[0052] ZD 1694 (RALTITREXED[®]) kann einem Menschen in einem Dosierungsbereich verabreicht werden, der von 2,0 bis 4,0 mg/m² variiert, beispielsweise 3,5 mg/m² beträgt, und zwar alle drei Wochen als Infusion während 15 min.

[0053] Carboplatin kann einem Menschen intravenös in einem Dosierungsbereich verabreicht werden, der von 100 bis 400 mg/m² Körperoberfläche variiert und beispielsweise 200 mg/m² beträgt, und zwar etwa vier bis sechs Wochen.

[0054] Oxaliplatin kann einem Menschen intravenös in einem Dosierungsbereich verabreicht werden, der von 25 bis 135 mg/m² Körperoberfläche variiert und beispielsweise 45 oder 85 mg/m² beträgt, und zwar alle zwei bis drei Wochen.

[0055] Cisplatin kann einem Menschen in einem Dosierungsbereich verabreicht werden, der von 25 bis 100 mg/m² variiert, und zwar alle drei Wochen.

[0056] Topotecan kann einem Menschen in einem Dosierungsbereich verabreicht werden, der von 1 bis 5 mg/m²Tag variiert.

[0057] Irinotecan kann einem Menschen in einem Dosierungsbereich verabreicht werden, der von 50 bis 350 mg/m²Tag variiert.

[0058] Fadrozol kann einem Menschen oral in einem Dosierungsbereich verabreicht werden, der von 0,5 bis 10 mg/Tag und vorzugsweise von 1 bis 2,5 mg/Tag variiert.

[0059] Exemestan kann einem Menschen oral in einem Dosierungsbereich verabreicht werden, der von 5 bis 200 mg/Tag und vorzugsweise von 10 bis 25 mg/Tag variiert, oder parenteral in diesem Dosierungsbereich von 50 bis 500 mg/Tag, vorzugsweise von 100 bis 250 mg/Tag. Bei Verabreichung des Arzneimittels in einer getrennten pharmazeutischen Zusammensetzung kann dies in der in GB 2 177 700 A beschriebenen Form erfolgen.

[0060] Formestan kann einem Menschen parenteral in einem Dosierungsbereich verabreicht werden, der von 100 bis 500 mg/Tag und vorzugsweise von 250 bis 300 mg/Tag variiert.

[0061] Anastrozol kann einem Menschen oral in einem Dosierungsbereich verabreicht werden, der von 0,25 bis 20 mg/Tag und vorzugsweise von 0,5 bis 2,5 mg/Tag variiert.

[0062] Aminoglutethimid kann einem Menschen in einem Dosierungsbereich verabreicht werden, der von 200 bis 500 mg/Tag variiert.

[0063] Tamoxifencitrat kann einem Menschen in einem Dosierungsbereich verabreicht werden, der von 10 bis 40 mg/Tag variiert.

[0064] Vinblastin kann einem Menschen in einem Dosierungsbereich verabreicht werden, der von 1,5 bis 10 mg/m²Tag variiert.

[0065] Vincristinsulfat kann einem Menschen parenteral in einem Dosierungsbereich verabreicht werden, der von 0,025 bis 0,05 mg/kg Körergewicht pro Woche variiert.

[0066] Vinorelbine kann einem Menschen in einem Dosierungsbereich verabreicht werden, der von 10 bis 50 mg/m²Tag variiert.

[0067] Etoposidphosphat kann einem Menschen in einem Dosierungsbereich verabreicht werden, der

von 25 bis 115 mg/m²Tag variiert und beispielsweise 56,8 oder 113,6 mg/m²Tag beträgt.

[0068] Teniposid kann einem Menschen in einem Dosierungsbereich verabreicht werden, der von 75 bis 150 mg variiert, und zwar etwa alle zwei Wochen.

[0069] Doxorubicin kann einem Menschen in einem Dosierungsbereich verabreicht werden, der von 10 bis 100 mg/m²Tag variiert und beispielsweise 25 oder 50 mg/m²Tag beträgt.

[0070] Epirubicin kann einem Menschen in einem Dosierungsbereich verabreicht werden, der von 10 bis 200 mg/m²Tag variiert.

[0071] Idarubicin kann einem Menschen in einem Dosierungsbereich verabreicht werden, der von 0,5 bis 50 mg/m²Tag variiert.

[0072] Mitoxantron kann einem Menschen in einem Dosierungsbereich verabreicht werden, der von 2,5 bis 25 mg/m²Tag variiert.

[0073] Paclitaxel kann einem Menschen in einem Dosierungsbereich verabreicht werden, der von 50 bis 300 mg/m²Tag variiert.

[0074] Alendronsäure kann einem Menschen in einem Dosierungsbereich verabreicht werden, der von 5 bis 10 mg/Tag variiert.

[0075] Clodronsäure kann einem Menschen beispielsweise in einem Dosierungsbereich verabreicht werden, der von 750 bis 1500 mg/Tag variiert.

[0076] Etridronsäure kann einem Menschen in einem Dosierungsbereich verabreicht werden, der von 200 bis 400 mg/Tag variiert.

[0077] Ibandronsäure kann einem Menschen in einem Dosierungsbereich verabreicht werden, der von 1 bis 4 mg variiert, und zwar alle drei bis vier Wochen.

[0078] Risedronsäure kann einem Menschen in einem Dosierungsbereich verabreicht werden, der von 20 bis 30 mg/Tag variiert.

[0079] Pamidronsäure kann einem Menschen in einem Dosierungsbereich verabreicht werden, der von 15 bis 90 mg variiert, und zwar alle drei bis vier Wochen.

[0080] Tiludronsäure kann einem Menschen in einem Dosierungsbereich verabreicht werden, der von 200 bis 400 mg/Tag variiert.

[0081] Trastuzumab kann einem Menschen in einem Dosierungsbereich verabreicht werden, der von 1 bis 4 mg/m²Woche variiert.

[0082] Bicalutamid kann einem Menschen in einem Dosierungsbereich verabreicht werden, der von 25 bis 50 mg/m²Tag variiert.

[0083] Ein Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, welche die Wirkstoffe in einer Menge enthält, die therapeutisch wirksam ist gegen eine proliferative Krankheit, und zwar in der erfindungsgemäßen Kombination. Bei dieser Kombination können die Kombinationspartner (a) und (b) entweder zusammen oder nacheinander oder separat in einer kombinierten Einheitsdosierungsform oder in zwei separaten Einheitsdosierungsformen verabreicht werden. Die Einheitsdosierungsform kann auch eine fixe Kombination sein.

[0084] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen für eine separate Verabreichung der Kombinationspartner (a) und (b) und für die Verabreichung einer fixen Kombination, nämlich einzelner galenischer Zusammensetzungen, welche wenigstens zwei Kombinationspartner (a) und (b) enthalten, können erfindungsgemäß in an sich bekannter Weise hergestellt werden und sind Zusammensetzungen, die sich für eine enterale, beispielsweise eine orale oder rektale, und für eine parenterale Verabreichung an Säuger (Warmblüter) unter Einschluss des Menschen eignen und die eine therapeutisch wirksame Menge wenigstens eines pharmakologisch wirksamen Kombinationspartners allein oder in Kombination mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägern enthalten, die insbesondere für eine enterale oder parenterale Verabreichung geeignet sind.

[0085] Eine neue pharmazeutische Zusammensetzung enthält beispielsweise 10 % bis 100 %, vorzugsweise 20 % bis 60 %, an Wirkstoffen. Pharmazeutische Präparationen für die Kombinationstherapie zur enteralen oder parenteralen Verabreichung sind beispielsweise die Einheitsdosierungsformen, wie mit Zucker überzogene Tabletten, Tabletten, Kapseln oder Suppositorien und auch Ampullen. Diese Einheitsdosierungsformen werden, sofern nichts anderes gesagt ist, in an sich bekannter Weise hergestellt, beispielsweise durch herkömmliche Misch-, Granulier-, Zuckerbeschichtungs-, Lösungs- und Hydrophilisierungsverfahren. Selbstverständlich braucht der Einheitsgehalt eines Kombinationspartners, der in einer individuellen Dosis einer jeden Dosierungsform enthalten ist, nicht selbst eine wirksame Menge darstellen, da die erforderliche wirksame Menge auch durch Verabreichung mehrerer Dosierungseinheiten erreicht werden kann.

[0086] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung bezieht sich auf die Anwendung besserter Therapiepläne für die Verabreichung von 1-(4-Chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazin oder pharmazeutisch annehmbarer Salze hiervon zur Verwendung bei der Behandlung von Patienten, die an soli-

den Tumorkrankheiten leiden, unter Einschluss von beispielsweise Renalkrebs. Nach einem erfindungsgemäßen Therapieplan wird 1-(4-Chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon zweimal oder mehrmals täglich verabreicht, beispielsweise zweimal oder dreimal täglich, und zwar in reduzierten Mengen im Vergleich zu den bekannten einmal täglichen Therapieplänen. Eine Alternative dazu ist ein Therapieplan, bei welchem 1-(4-Chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazin einmal täglich in einer Dosis verabreicht wird, welche im Bereich von 1000 mg/Tag bis 1400 mg/Tag liegt und vorzugsweise einer Dosis von 1200 mg/Tag bis 1300 mg/Tag entspricht und insbesondere 1250 mg/Tag beträgt. Die erfindungsgemäßen Dosierungspläne ergeben eine Reduktion der toxischen Effekte von 1-(4-Chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazin und eine Verbesserung der Wirksamkeit der Behandlung, da sie die Verabreichung eines wirksamen Wirkstoffspiegels beispielsweise von über etwa 1 Mikromol während einer längeren Dauer zulassen.

[0087] Die vorliegende Erfindung betrifft daher die Verabreichung von 1-(4-Chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazin an einen Patienten durch Verabreichung einer pharmazeutisch wirksamen Menge von 1-(4-Chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazin oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes hiervon an den jeweiligen Patienten nach einem zweimal täglichen Dosierungsplan.

[0088] Wahlweise bezieht sich die vorliegende Erfindung auf die Verabreichung von 1-(4-Chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazin an einen Patienten durch Verabreichung von 1-(4-Chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazin oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes hiervon an den jeweiligen Patienten nach einem einmal täglichen Dosierungsplan in einer Dosis im Bereich von 1000 mg/Tag bis 1400 mg/Tag, insbesondere einer Dosis von 1200 mg/Tag bis 1300 mg/Tag, wie 1250 mg/Tag.

[0089] Ferner bezieht sich die Erfindung auf die Verwendung der beanspruchten Kombination zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung einer soliden Tumorkrankheit bei einem Patienten durch Verabreichung einer pharmazeutisch wirksamen Dosis von 1-(4-Chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazin oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes hiervon an einen Patienten nach einem zweimal täglichen Dosierungsplan oder alternativ auch nach einem einmal täglichen Dosierungsplan.

[0090] 1-(4-Chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazin ist besonders geeignet zur Hemmung eines metastatischen Wachstums von Krebs. Demnach betrifft die vorliegende Erfindung auch eine Hemmung eines metastatischen Wachstums bei einem Krebspatienten, insbesondere mit einem soliden Tumorkrebs,

durch Verabreichung einer pharmazeutisch wirksamen Menge von 1-(4-Chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazin oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes hiervon an den jeweiligen Patienten nach einem zweimal täglichen Dosierungsplan. Alternativ bezieht sich die vorliegende Erfindung auch auf die Verwendung des genannten Wirkstoffs zur Herstellung eines Arzneimittels für eine Hemmung eines metastatischen Wachstums bei einem Krebspatienten, insbesondere mit einem soliden Tumorkrebses, durch Verabreichung einer pharmazeutisch wirksamen Menge von 1-(4-Chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazin oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes hiervon an den jeweiligen Patienten nach einem einmal täglichen Dosierungsplan in einer Dosis im Bereich von 1000 mg/Tag bis 1400 mg/Tag, insbesondere einer Dosis von 1200 mg/Tag bis 1300 mg/Tag, wie von 1250 mg/Tag.

[0091] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verabreichung von 1-(4-Chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazin nach einem zweimal täglichen Dosierungsplan auf einer kontinuierlichen Basis allein oder während und im Anschluss an andere Therapien, beispielsweise einer Chemotherapie. Eine tägliche orale Verabreichung einer Wirkstoffmenge im Bereich von 300 mg bis 4000 mg, beispielsweise im Bereich von 300 mg/Tag bis 2000 mg/Tag oder von 300 mg/Tag bis 1000 mg/Tag, insbesondere von 300, 500, 750, 1000, 1500 oder 2000 mg/Tag, aufgeteilt in zwei Dosen, wird als pharmazeutisch wirksame Menge nach einem zweimal täglichen Dosierungsplan betrachtet. Eine Dosis von 1000 mg/Tag wird in zwei Dosen von jeweils 500 mg 6 bis 12 Stunden getrennt gegeben, beispielsweise etwa 8 Stunden getrennt, und eine Dosis von 2000 mg/Tag wird in zwei Dosen von 1000 mg getrennt von 6 bis 8 Stunden verabreicht, beispielsweise 12 Stunden getrennt.

[0092] Bei dem alternativen einmal täglichen Dosierungsplan wird eine Dosis im Bereich von 1000 mg/Tag bis 1400 mg/Tag, insbesondere eine Dosis von 1200 mg/Tag bis 1300 mg/Tag, wie von 1250 mg/Tag, einmal während einer Zeitdauer von 24 Stunden verabreicht.

[0093] Bei Verabreichung von 1-(4-Chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazin als ein pharmazeutisch annehmbares Salz wird eine äquivalente Menge der freien Base, nämlich ein Äquivalent zu den oben beschriebenen Mengen, verabreicht. Dabei soll unter einer Bezugnahme auf 1-(4-Chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazin auch ein Einschluss von pharmazeutisch annehmbaren Salzen davon verstanden werden.

[0094] Die verschiedenen Aspekte der vorliegenden Erfindung können frei miteinander kombiniert sein. Ein Patient mit Renalkrebs oder ein Patient mit einer

anderen Krebsart kann durch Verabreichung von 1-(4-Chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazin auf einmal oder zweimal täglicher Basis behandelt werden. Die verbesserten Dosierungspläne zur Verabreichung von 1-(4-Chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazin können bei einer Monotherapie oder einer Kombinationstherapie angewandt werden, was mit anderen Worten bedeutet, dass 1-(4-Chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazin entweder allein oder in Kombination mit anderen therapeutischen Mitteln verabreicht wird. Als eine Kombinationstherapie wird dieser Wirkstoff auf einmal oder zweimal täglicher Basis verabreicht, wie dies hierin beschrieben wird, während irgendwelche andere therapeutische Mittel nach etablierten Verabreichungsplänen verabreicht werden.

Beispiel 1

[0095] Man behandelt 15 Patienten mit histologisch bestätigtem metastatischem Kolorektalkrebs, wovon 7 Patienten vorher eine Chemotherapie mit einem Adjuvans erhalten haben, mit einer Kombination von 1-(4-Chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazin und einem Chemotherapieplan. Der Chemotherapieplan besteht aus 85 mg/m² an OxaPlatin am ersten Tag, aus 1200 mg/m² an Folinsäure, welche am ersten und zweiten Tag als Infusion während einer Zeitdauer von 2 h gegeben wird, und aus 5-Fluorouracil, das als Bolus in einer Dosis von 400 mg/m² und anschließend von 600 mg/m² während 22 h am ersten und am zweiten Tag verabreicht wird. Der Chemotherapieplan wird alle 14 Tage gegeben. Dabei wird 1-(4-Chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazin kontinuierlich als eine einzelne Tagesdosis von 500 mg/Tag, 100 mg/Tag oder 2000 mg/Tag verabreicht. Diese Behandlung wird gut toleriert. Die Pharmakokinetiken von OxaPlatin werden durch die gleichzeitige Verabreichung von 1-(4-Chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazin nicht verändert. Stabile Krankheiten sind bei zwei Patienten, geringere Antworten bei drei Patienten und Teilantworten bei acht Patienten zu beobachten.

Beispiel 2

[0096] Man behandelt 10 Patienten mit einem metastatischen Renalzellenkarzinom, wovon 6 Patienten vorher einer biologischen Therapie unterzogen worden sind, mit 300, 750 oder 1000 mg/Tag von 1-(4-Chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazin durch einmal tägliche orale Verabreichung. Dabei bleibt die Krankheit bei den 10 Patienten während eines Medians von 3 Monaten stabil.

Beispiel 3

[0097] Patienten mit histologisch bestätigten fortgeschritten festen Tumoren und messbarer Krankheit verabreicht man oral 1-(4-Chloranilino)-4-(4-pyridyl-

methyl)phthalazin zweimal täglich solange, bis der Fortgang der Krankheit oder die Toxizität nicht mehr akzeptabel ist. Sequentielle Patientengruppen, wobei drei bei jeder Dosis evaluierbar sind, behandelt man mit täglichen Gesamtdosen von 300 mg, 500 mg, 1000 mg und 2000 mg, welche in zwei separate Dosen aufgespalten sind, die 8 Stunden getrennt verabreicht werden. Die Überwachung der Patienten erfolgt durch eine dynamische kontrastverbesserte magnetische Resonanzabbildung (DCE-MRI = Dynamic Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging) von Tumoren, wodurch sich eine Maßzahl für die bidimensionale Transferkonstante (Ki) vor der Behandlung ergibt, am zweiten Tag und danach nach einem Zyklus alle 28 Tage. Zusätzlich wird das Tumorvolumen alle 28 Tage durch magnetische Resonanzabbildung gemessen, wobei ferner auch am ersten Tag und jeweils am 28. Tag vollständige pharmakokinetische Profile (PK) ermittelt werden. Eine solche Behandlung wird gut toleriert ohne dass es zu mit dem Wirkstoff zusammen hängenden subrektaalen arteriosklerotischen Enzephalopathien (SAE) kommt. Dabei werden die folgenden Toxizitäten unter den Patienten gefunden, denen Tagesdosen von 300 mg, 500 mg und 1000 mg verabreicht wurden, nämlich transiente Erhöhungen dritten Grades an Lebertransaminasen (bei zwei Patienten), Lethargie ersten Grades (bei einem Patienten) und leichte Wirrheit zweiten Grades (bei vier Patienten). Ein DCE-MRI zeigt die folgenden Reduktionen im Vergleich zur Grundlinie, nämlich mediane prozentuale Reduktionstage von 2,28, 300 mg – 68,3, 500 mg – 72,98, 1000 mg. Die pharmakokinetische Studie zeigt einen mittleren C_{min} Wert (ng/ml) und eine Fläche unter der Kurve (AUC Wert) (h·ng·ml) von 300 mg – 7,7, 82, 500 mg – 4,3, 46, 1000 mg – 27, 370. Die Daten dieser Studie zeigen einen biologischen Effekt bei der Reduktion einer Tumorperfusion/Vaskularpermeabilität und eine Erniedrigung des Tumorwachstums.

Beispiel 4

[0098] Patienten mit histologisch bestätigten fortgeschrittenen soliden Tumoren und messbarer Krankheit verabreicht man oral 1-(4-Chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazin einmal täglich so lange bis die Progression der Krankheit oder die Toxizität nicht mehr akzeptabel ist. Sequentielle Patientenkohorten, wovon sich drei bei jeder Dosis evaluieren lassen, behandelt man unter gesamten Tagesdosen von 50 mg, 150 mg, 300 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg, 1200 mg, 1500 mg und 2000 mg durch jeweilige Verabreichung als einzelne Tagesdosis. Vollständige pharmakokinetische Profile (PK) werden bei einer Vordosis und an den Tagen 1, 15 und 28 ermittelt. Eine DCE-MRI, welche die Veränderung in der Tumorperfusion und der Vaskularpermeabilität reflektiert, wird an der Grundlinie und an den Tagen 2 und 28 ermittelt. Für alle MRI Messwerte wird die Kontrastverbesserung für den gesamten Tumor durch

Berechnung der bidirektionalen Transferkonstante (Ki) ermittelt. Der Plasma VEGF, nämlich ein durch die Tumorzellen gebildeter proangiogener Faktor, reflektiert den Hypoxiestatus des Tumors und wird bestimmt an der Grundlinie und an den Tagen 1, 8, 15, 22 und 28. Von insgesamt 76 Patienten aus zwei Studien der Phase I sind 22 Patienten mit Kolorektalkrebs und Lebermetastase durch eine DCE-MRI Analyse evaluierbar und 63 Patienten mit fortgeschrittenem Krebs durch Plasma VEGF und durch PK Analyse evaluierbar. Unter Anwendung von SWOG (Southwest Oncology Group) Antwortkriterien wird eine nicht progressive Krankheit als eine für ≥ 2 Monate stabile Krankheit definiert.

[0099] 1-(4-Chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazin wird rasch absorbiert ($T_{max} = 1$ bis 2,5 h). Am 15. Tag ist ein Gleichgewichtszustand erreicht, wobei die systemische Exposition (AUC) im Vergleich zum ersten Tag um etwa 30 % erniedrigt ist. Eine zur Dosis proportionale Erhöhung der Exposition lässt sich bis zu 1000 mg/Tag beobachten. Die terminale Halbwertszeit beträgt 3 bis 6 h. Bis zu 2000 mg/Tag ist keine die Dosis limitierende Toxizität zu beobachten.

[0100] Es besteht eine Beziehung zwischen dem Prozentwert der Grundlinien-Transferkonstante (Ki) an den Tagen 2 und 28 und der Dosiserhöhung (2. Tag: $p = 0,01$; 28. Tag: $p = 0,0003$), der Behandlungsdauer (AUC Wert: 2. Tag = $p < 0,0001$; 28. Tag: $p = 0,003$) und der Plasmakonzentration (C_{min} -Wert am 2. Tag: $p = 0,0003$ und am 28. Tag $p < 0,0001$) gemäß einer Bestimmung nach der Spearman Rank Korrelation. Weiter besteht eine Beziehung zwischen der prozentualen Erniedrigung des Ki Werts an den Tagen 2 und 28 und der Veränderung der Größe der Lebermetastasen (am 2. Tag $p = 0,004$ und am 28. Tag $p = 0,0001$) am Ende des 56. Tags gemäß einer Messung durch die Veränderung der Summe aller messbaren Leberschädigungen (bidimensionales Produkt). Patienten mit einer nicht progressiven Krankheit zeigen dabei eine signifikant größere Erniedrigung des Mittelwerts von Ki (2. Tag $p = 0,004$ und 28. Tag $p = 0,006$). Eine Erniedrigung des Ki Werts von 50 bis 60 % ist mit einer nicht progressiven Krankheit assoziiert. Die Behandlung entspricht dabei etwa 114 h· μ M, bezogen auf ein Modell aus Behandlung und Antwort. Im Hinblick auf eine Variabilität der pharmakokinetischen Profile (PK) sollte eine Dosis mit dem niedrigeren Limit (95 % CI) bei einer Behandlung während 114 h· μ M die optimale Dosis sein, so dass eine Tagesdosis von 1250 mg als die biologisch aktive Dosis zu empfehlen ist. Unterstützt wird die selektierte biologisch aktive Dosis durch den dosisabhängigen akuten Anstieg des Plasma VEGF Spiegels bei Patienten mit einer nicht progressiven Krankheit. Ansprechende Patienten, welche Dosen von >1000 mg/Tag erhalten, zeigen einen bis zu fünffachen Anstieg der Plasma VEGF Spiegel innerhalb der ersten 28 Tage der Behandlung.

Patentansprüche

1. Kombination, umfassend (a) ein antiangiogen wirksames 4-Pyridylmethylphthalazin und (b) eine Platinverbindung und einen antineoplastischen Antimetabolit und optional Folinsäure, worin die Wirkstoffe jeweils in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes vorhanden sind, und optional wenigstens einen pharmazeutisch annehmbaren Träger, zur simultanen, separaten oder sequenziellen Anwendung.
2. Kombination nach Anspruch 1, umfassend (a) ein antiangiogen wirksames 4-Pyridylmethylphthalazin und (b) eine Platinverbindung, 5-Fluorouracil und Folinsäure.
3. Kombination nach Anspruch 1, umfassend (a) ein antiangiogen wirksames 4-Pyridylmethylphthalazin und (b) eine Platinverbindung, Capecitabin und Folinsäure.
4. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 3 und wenigstens einen pharmazeutisch annehmbaren Träger.
5. Kombination gemäß der Definition nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Verwendung für die Behandlung einer proliferativen Krankheit.
6. Verwendung einer Kombination gemäß der Definition nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung einer proliferativen Krankheit.
7. Verwendung nach Anspruch 6, worin das antiangiogen wirksame 4-Pyridylmethylphthalazin 1-(4-Chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon ist.
8. Verwendung nach Anspruch 7, worin eine Tagesdosis im Bereich von 500 mg/Tag bis 4000 mg/Tag 1-(4-Chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazin oder eine äquivalente Menge eines Salzes hiervon verabreicht wird.
9. Verwendung nach Anspruch 8, worin die Tagesdosis im Bereich von 500 mg/Tag bis 2000 mg/Tag liegt.
10. Verwendung nach Anspruch 8, worin 500, 1000, 1500 oder 2000 mg/Tag 1-(4-Chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazin oder eine äquivalente Menge eines Salzes hiervon verabreicht werden.
11. Verwendung nach einem der Ansprüche 7 bis 10, worin die proliferative Krankheit eine solide Tumorkrankheit ist.

12. Verwendung nach Anspruch 11, worin die Krankheit durch einen soliden Tumor ein Colorektalkrebs ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen