



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0612397-0 A2**

(22) Data de Depósito: 03/07/2006
(43) Data da Publicação: 22/02/2011
(RPI 2094)



* B R P I 0 6 1 2 3 9 7 A 2 *

(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/7068
A61K 31/517
A61P 35/00

(54) Título: **USO DE AZD2171 OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO E GENCITABINA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, KIT, E, MÉTODO PARA A PRODUÇÃO DE UM EFEITO ANTI-ANGIOGÊNICO E/OU REDUTOR DA PERMEABILIDADE VASCULAR EM UM ANIMAL DE SANGUE QUENTE**

(30) Prioridade Unionista: 06/07/2005 GB 0513778.1, 13/07/2005 GB 0514347.4

(73) Titular(es): ASTRAZENECA AB

(72) Inventor(es): STEPHEN ROBERT WEDGE

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT GB2006002462 de 03/07/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/003933 de 11/01/2007

(57) Resumo: USO DE AZD2 171 OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO E GENCITABINA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, KIT, E, MÉTODO PARA A PRODUÇÃO DE UM EFEITO ANTI-ANGIOGÊNICO E/OU REDUTOR DA PERMEABILIDADE VASCULAR EM UM ANIMAL DE SANGUE QUENTE. A presente invenção refere-se a um método para a produção de um efeito anti-angiogênico e/ou redutor da permeabilidade vascular em um animal de sangue quente como um ser humano que está sendo tratado opcionalmente com radiação ionizante, particularmente um método para o tratamento de um câncer, particularmente um câncer envolvendo um tumor sólido, que compreende a administração de AZD2171 em combinação com gencitabina; para uma composição farmacêutica compreendendo AZD2171 e gencitabina; para um produto de combinação compreendendo AZD2171 e gencitabina para o uso em um método de tratamento do corpo de um ser humano ou animal por terapia; para um kit compreendendo AZD2171 e gencitabina; para o uso de AZD2171 e gencitabina na manufatura de um medicamento para o uso na produção de um efeito anti-angiogênico e/ou redutor da permeabilidade vascular em um animal de sangue quente como um ser humano que está sendo tratado opcionalmente com radiação ionizante.

“USO DE AZD2171 OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO E GENCITABINA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, KIT, E, MÉTODO PARA A PRODUÇÃO DE UM EFEITO ANTI-ANGIOGÊNICO E/OU REDUTOR DA PERMEABILIDADE VASCULAR EM UM ANIMAL DE SANGUE QUENTE”

A presente invenção refere-se a um método para a produção de um efeito anti-angiogênico e/ou redutor da permeabilidade vascular em um animal de sangue quente como um ser humano que está sendo tratado opcionalmente com radiação ionizante, particularmente um método para o tratamento de um câncer, particularmente um câncer envolvendo um tumor sólido, que compreende a administração de AZD2171 em combinação com gencitabina; para uma composição farmacêutica compreendendo AZD2171 e gencitabina; para um produto de combinação compreendendo AZD2171 e gencitabina para o uso em um método de tratamento do corpo de um ser humano ou animal por terapia; para um kit compreendendo AZD2171 e gencitabina; para o uso de AZD2171 e gencitabina na manufatura de um medicamento para o uso na produção de um efeito anti-angiogênico e/ou redutor da permeabilidade vascular em um animal de sangue quente como um ser humano que está sendo tratado opcionalmente com radiação ionizante.

A angiogênese normal desempenha um importante papel em uma variedade de processos incluindo o desenvolvimento embrionário, a cicatrização de ferimentos e diversos componentes da função reprodutiva feminina. A angiogênese indesejada ou patológica vem sendo associada com estados doentios incluindo retinopatia diabética, psoríase, câncer, artrite reumatóide, ateroma, sarcoma de Kaposi e hemangioma (Fan et al, 1995, Trends Pharmacol. Sci. 16: 57-66; Folkman, 1995, Nature Medicine 1: 27-31). Acredita-se que a alteração da permeabilidade vascular desempenha um papel em ambos processos fisiológicos normais e patológicos (Cullinan-Bove et al, 1993, Endocrinology 133: 829-837; Senger et al, 1993, Cancer and

Metasatasis Reviews, 12: 303-324). Diversos polipeptídeos com atividade promotora do crescimento celular endotelial *in vitro* tem sido identificados incluindo, os fatores de crescimento de fibroblastos ácido e básico (aFGF & bFGF) e o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF). Por virtude da
5 expressão limitada dos seus receptores, a atividade de fator de crescimento de VEGF, em contraste com aquela das FGFs, é relativamente específica na direção das células endoteliais. Evidência recente indica que VEGF é um estimulador importante de ambas as angiogêneses normal e patológica (Jakeman et al, 1993, Endocrinology, 133: 848-859; Kolch et al, 1995, Breast
10 Câncer Research and Treatment, 36:139-155) e da permeabilidade vascular (Connolly et al, 1989, J.Biol. Chem. 264: 20017-20024). O antagonismo da ação de VEGF pelo seqüestro de VEGF com anticorpo pode resultar na inibição do crescimento de tumor (Kim et al, 1993, Nature 362: 841-844).

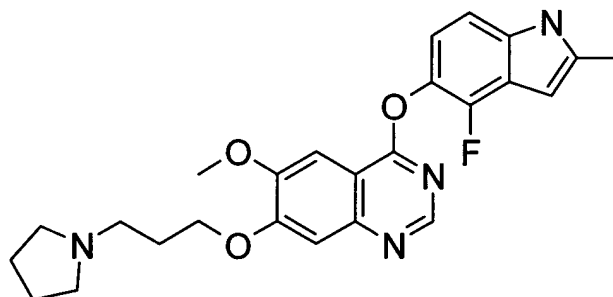
Receptores tirosina quinase (RTKs) são importantes na
15 transmissão de sinais bioquímicos através da membrana plasmática das células. Essas moléculas transmembrana consistem caracteristicamente de um domínio extracelular que se liga a um ligante conectado por um segmento na membrana plasmática a um domínio intracelular quinase de tirosina. A ligação do ligante ao receptor resulta na estimulação da atividade quinase de
20 tirosina associada ao receptor que leva a fosforilação de resíduos de tirosina em ambos o receptor e outras moléculas intracelulares. Essas mudanças na fosforilação de tirosina iniciam uma cascata de sinalização levando a uma variedade de respostas celulares. Até hoje, pelo menos dezenove subfamílias de RTKs diferentes, definidas pela homologia na seqüência de aminoácidos,
25 vêm sendo identificadas. Uma dessas subfamílias é presentemente formada pelos receptores tirosina quinase semelhantes a *fms*, Flt-1 (também referido como VEGFR-1), o receptor que contém o domínio inserto de quinase, KDR (também referido como VEGFR-2 ou Flk-1), e outros receptores tirosina quinase semelhantes a *fms*, Flt-4. Dois desses RTKs relacionados, Flt-1 e

KDR, vem sendo mostrados ligar VEGF com alta afinidade (De Vries et al, 1992, *Science* 255: 989-991; Terman et al, 1992, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1992, 187: 1579-1586). A ligação de VEGF a esses receptores expressos em células heterólogas vem sendo associada com mudanças no estado de fosforilação da tirosina de proteínas celulares e fluxos de cálcio.

VEGF é um estímulo chave para a vasculogênese e a angiogênese. Essa citocina induz um fenótipo de brotamento vascular induzindo a proliferação de células endoteliais, a expressão de proteases e a migração, e a subsequente organização das células para formar um tubo capilar (Keck, P.J., Hauser, S.D., Krivi, G., Sanzo, K., Warren, T., Feder, J., e Connolly, D.T., *Science* (Washington DC), 246: 1309-1312, 1989; Lamoreaux, W.J., Fitzgerald, M.E., Reiner, A., Hasty, K.A., e Cahrls, S.T., *Microvasc. Res.*, 55: 29-42, 1998; Pepper, M.S., Montesano, R., Mandroita, S.J., Orci, L., e Vassalli, J.D., *Enzyme Protein*, 49: 138-162, 1996.). Além disso, VEGF induz uma permeabilidade vascular significativa (Dvorak, H.F., Detmar, M., Claffey, K.P., Nagy, J.A., van de Water, L., e Senger, D.R., (*Int. Arch Allergy Immunol.*, 107: 233-235, 1995; Bates, D.O., Heald, R.I., Curry, F.E. e Williams, B. J. *Physiol. (Lond.)*, 533: 263-272, 2001), promovendo a formação de uma rede vascular hiper permeável, imatura que é característica de angiogênese patológica.

Vem sendo mostrado que a ativação de KDR por si só é suficiente para promover todas as principais respostas fenotípicas para VEGF, incluindo a proliferação das células endoteliais, migração, e sobrevivência, e a indução da permeabilidade vascular (Meyer, M., Clauss, M., Leppl-Wienhues, A., Waltenberger, J., Augustin, H.G., Ziche, M., Lanz, C., Büttner, M., Rziha, H-J., e Dehio, C., *EMBO J.*, 18: 363-374, 1999, Zeng, H., Sanayal, S. e Mukhopadhyay, D., *J. Biol. Chem.*, 276: 32714-32719, 2001; Gille, H., Kowalski, J., Li, B., LeCouter, J., Moffat, B, Zioncheck, T.F., Pelletier, N. e Ferrara, N., *J. Biol. Chem.*, 276: 3222-3230, 2001).

Derivados de quinazolina que são inibidores do receptor tirosina quinase de VEGF estão descritos na Publicação de Aplicações de Patente Internacionais No. WO 00/47212. AZD2171 está descrito em WO 00/47212 e é o Exemplo 240 nesta. AZD2171 é 4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-(pirrolidina-1-il)propóxi)quinazolina:



AZD2171

O AZD2171 apresenta uma atividade excelente nos ensaios *in vitro* (a) de enzima e (b) HUVEC que estão descritos em WO 00/47212 (páginas 80-83). O AZD2171 IC₅₀ vale para a inibição da atividade isolada de tirosina quinase de KDR (VEGFR-2) e Flt-1 (VEGFR-1) no ensaio de enzima onde foi <2 nM e 5 ± 2 nM respectivamente. AZD2171 inibe potentemente a proliferação de células endoteliais estimulada por VEGF (valor IC₅₀ de 0,4 ± 0,2 nM no ensaio HUVEC), mas não inibe a proliferação endotelial basal apreciavelmente em uma concentração > 1250 vezes maior (valor de IC₅₀ é > 500 nM). O crescimento de um xenoinxerto de tumor Calu-6 no modelo de tumor sólido *in vivo* descrito em WO 00/47212 (página 83) foi inibido em 49%^{**}, 69%^{***} e 91%^{***} após 28 dias de tratamento oral uma vez por dia com 1,5, 3 6 mg/Kg/dia de AZD2171 respectivamente (P^{**}<0,01, P^{***}<0,0001; teste t uma cauda). O AZD2171 vem sido mostrado disparando uma atividade antitumoral de amplo espectro em uma gama de modelos seguindo a administração oral uma vez por dia, (Wedge et al., 2005, Cancer Research 65: 4389-4440).

Em WO 00/47212 está dito que os compostos da invenção:

“podem ser aplicados como uma terapia sozinha ou pode

envolver, em adição a um composto da invenção, uma ou mais outra substância e/ou outros tratamentos. Tal tratamento combinado pode ser conseguido por meio da administração simultânea, seqüencial ou separada dos componentes individuais do tratamento.”

5 WO 00/47212 vai adiante para descrever exemplos de tais tratamentos combinados incluindo cirurgia, radioterapia e diversos tipos de agentes quimioterápicos.

Em nenhum lugar em WO 00/47212 esse sugere a combinação de um composto da invenção e gencitabina para o tratamento de qualquer estado doentio incluindo câncer.

Em nenhum lugar em WO 00/47212 está sugerida a combinação específica de AZD2171 e gencitabina.

Em nenhum lugar em WO 00/47212 esse documenta que o uso de qualquer composto da invenção ali descrita com outros tratamentos vai produzir efeitos benéficos surpreendentes.

A combinação tripla de um inibidor de VEGF RTK (PTK 787), um inibidor de EGF RTK (PKI 166) e gencitabina está descrita em Baker et al, Cancer Research 62, 1996 2003, 1 de Abril, 2002. Os autores concluíram que a combinação de ambos PTK 787 com gencitabina ou PKI 166 com gencitabina foi benéfico, mas que a tripla combinação não produziu efeitos terapêuticos aditivos.

A combinação de gencitabina com DC101, um anticorpo contra receptor VEGF 2 (anticorpo anti KDR) está descrito em Bruns et al, International Journal of Cancer vol 102, exemplar 2, 2002 páginas 101-108.

25 Inesperadamente e surpreendentemente nós encontramos um composto em particular AZD2171 utilizado em combinação com uma seleção particular de terapias combinatórias listadas em WO 00/47212, especificamente com gencitabina, produz efeitos significativamente melhores que qualquer um de AZD2171 e gencitabina utilizados sozinhos. Em

particular, AZD2171 utilizado em combinação com gencitabina produz efeitos significativamente melhores em tumores sólidos que qualquer um de AZD2171 e gencitabina utilizados sozinhos.

5 Gencitabina é (INN) 2'-desóxi-2',2'-difluorocitidina monoidrocloro (β -isômero).

Gencitabina é também conhecida como Gemzar TM (Marca Registrada de Lilly) e essa é um agente citotóxico. Essa é um anti-metabólito que causa a inibição da síntese de DNA.

10 Os efeitos anticâncer de um método de tratamento da presente invenção incluem, mas não são limitados a, efeitos antitumor, à velocidade de resposta, ao tempo para a progressão da doença e à taxa de sobrevivência. Os efeitos antitumor de um método de tratamento da presente invenção incluem, mas não são limitados a, inibição do crescimento do tumor, atraso do crescimento do tumor, regressão do tumor, diminuição do tamanho do tumor, 15 aumento do tempo de recrescimento do tumor com o cessar do tratamento, retardo da progressão da doença. É esperado que quando um método de tratamento da presente invenção é administrado a um animal de sangue quente como um ser humano, necessitando tratamento para câncer, o dito método vai produzir um efeito, que medido por, por exemplo, um ou mais de: 20 a extensão do efeito antitumor, a velocidade de resposta, o tempo de progressão da doença e a taxa de sobrevivência. Efeitos anticâncer incluem o tratamento profilático assim como o tratamento de doença existente.

25 De acordo com a presente invenção nesta está fornecido um método para a produção de um efeito anti-angiogênico e/ou redutor da permeabilidade vascular em um animal de sangue quente como um ser humano, que compreende administrar para o dito animal uma quantidade eficaz de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, antes, após ou simultaneamente com uma quantidade eficaz de gencitabina.

De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta

está é fornecido um método para o tratamento de um câncer em um animal de sangue quente como um ser humano, que compreende administrar ao dito animal uma quantidade eficaz de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, antes, após ou simultaneamente com uma quantidade eficaz de gencitabina.

De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta está fornecido um método para o tratamento de um câncer envolvendo um tumor sólido em um animal de sangue quente como um ser humano, que compreende administrar ao dito animal uma quantidade eficaz de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, antes, após ou simultaneamente com uma quantidade eficaz de gencitabina.

De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta está fornecido um método para o tratamento de câncer de pâncreas em um animal de sangue quente como um ser humano, que compreende administrar ao dito animal uma quantidade eficaz de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, antes, após ou simultaneamente com uma quantidade eficaz de gencitabina.

De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta está fornecido um método para o tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) em um animal de sangue quente como um ser humano, que compreende administrar ao dito animal uma quantidade eficaz de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, antes, após ou simultaneamente com uma quantidade eficaz de gencitabina.

De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta está fornecido um método para o tratamento de câncer de mama em um animal de sangue quente como um ser humano, que compreende administrar ao dito animal uma quantidade eficaz de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, antes, após ou simultaneamente com uma quantidade eficaz de gencitabina.

De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta está fornecido um método para o tratamento de câncer de bexiga em um animal de sangue quente como um ser humano, que compreende administrar ao dito animal uma quantidade eficaz de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, antes, após ou simultaneamente com uma quantidade eficaz de gencitabina.

De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta é fornecido um método para a produção de um efeito anti-angiogênico e/ou redutor da permeabilidade vascular em um animal de sangue quente como um ser humano, que compreende administrar ao dito animal uma quantidade eficaz de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, antes, após ou simultaneamente com uma quantidade eficaz de gencitabina; onde AZD2171 e gencitabina podem cada ser opcionalmente administrado junto com um excipiente ou carreador farmacologicamente aceitável.

De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta é fornecido um método para o tratamento de um câncer em um animal de sangue quente como um ser humano, que compreende administrar ao dito animal uma quantidade eficaz de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, antes, após ou simultaneamente com uma quantidade eficaz de gencitabina; onde AZD2171 e gencitabina podem cada ser opcionalmente administrado junto com um excipiente ou carreador farmacologicamente aceitável.

De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta é fornecido um método para o tratamento de um câncer envolvendo um tumor sólido em um animal de sangue quente como um ser humano, que compreende administrar ao dito animal uma quantidade eficaz de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, antes, após ou simultaneamente com uma quantidade eficaz de gencitabina; onde AZD2171 e gencitabina podem cada ser opcionalmente administrado junto com um

excipiente ou carreador farmacologicamente aceitável.

De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta é fornecido um método para o tratamento de câncer de pâncreas em um animal de sangue quente como um ser humano, que compreende administrar ao dito animal uma quantidade eficaz de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, antes, após ou simultaneamente com uma quantidade eficaz de gencitabina; onde AZD2171 e gencitabina podem cada ser opcionalmente administrado junto com um excipiente ou carreador farmacologicamente aceitável.

De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta é fornecido um método para o tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) em um animal de sangue quente como um ser humano, que compreende administrar ao dito animal uma quantidade eficaz de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, antes, após ou simultaneamente com uma quantidade eficaz de gencitabina; onde AZD2171 e gencitabina podem cada ser opcionalmente administrado junto com um excipiente ou carreador farmacologicamente aceitável.

De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta é fornecido um método para o tratamento de câncer de mama em um animal de sangue quente como um ser humano, que compreende administrar ao dito animal uma quantidade eficaz de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, antes, após ou simultaneamente com uma quantidade eficaz de gencitabina; onde AZD2171 e gencitabina podem cada ser opcionalmente administrado junto com um excipiente ou carreador farmacologicamente aceitável.

De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta é fornecido um método para o tratamento de câncer de bexiga em um animal de sangue quente como um ser humano, que compreende administrar ao dito animal uma quantidade eficaz de AZD2171 ou um sal farmacologicamente

aceitável do mesmo, antes, após ou simultaneamente com uma quantidade eficaz de gencitabina; onde AZD2171 e gencitabina podem cada ser opcionalmente administrado junto com um excipiente ou carreador farmacêuticamente aceitável.

5 De acordo com mais um aspecto da invenção nesta é fornecida uma composição farmacêutica que compreende AZD2171 ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e gencitabina em associação com um excipiente ou carreador farmacêuticamente aceitáveis.

10 De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta é fornecida uma composição farmacêutica que compreende AZD2171 ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e gencitabina, para o uso no tratamento do corpo de um ser humano ou animal por terapia.

15 De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta é fornecido um kit compreendendo AZD2171 ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e gencitabina.

De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta é fornecido um kit compreendendo:

- 20 a) AZD2171 ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo em uma primeira forma de dosagem unitária;
- b) gencitabina em uma segunda forma de dosagem unitária; e
- c) as meios recipientes contém as ditas primeira e segunda formas de dosagem.

De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta é fornecido um kit compreendendo:

- 25 a) AZD2171 ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, junto com um excipiente ou carreador farmacêuticamente aceitável, em uma primeira forma de dosagem unitária;

b) gencitabina junto com um excipiente ou carreador farmacêuticamente aceitável, em uma segunda forma de dosagem unitária;

c) as meios recipientes contém as ditas primeira e segunda formas de dosagem.

De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta é fornecido o uso de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e gencitabina na manufatura de um medicamento para o uso na produção de um efeito anti-angiogênico e/ou redutor da permeabilidade vascular em um animal de sangue quente como um ser humano.

De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta é fornecido o uso de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e gencitabina na manufatura de um medicamento para o uso na produção de um efeito anticâncer em um animal de sangue quente como um ser humano.

De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta é fornecido o uso de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e gencitabina na manufatura de um medicamento para o uso na produção de um efeito antitumor em um animal de sangue quente como um ser humano.

De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta é fornecido o uso de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e gencitabina na manufatura de um medicamento para o uso na produção de um efeito antitumor em um animal de sangue quente como um ser humano onde o tumor é um tumor do pâncreas.

De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta é fornecido o uso de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e gencitabina na manufatura de um medicamento para o uso na produção de um efeito anticâncer em um animal de sangue quente como um ser humano onde o câncer é um câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC).

De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta é

fornecido o uso de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e gencitabina na fabricação de um medicamento para o uso na produção de um efeito antitumor em um animal de sangue quente como um ser humano onde o tumor é um tumor de pulmão de células não pequenas.

5 De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta é fornecido o uso de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e gencitabina na fabricação de um medicamento para o uso na produção de um efeito anticâncer em um animal de sangue quente como um ser humano onde o câncer é um câncer pancreático.

10 De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta é fornecido o uso de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e gencitabina na fabricação de um medicamento para o uso na produção de um efeito antitumor em um animal de sangue quente como um ser humano onde o tumor é um tumor da bexiga.

15 De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta é fornecido o uso de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e gencitabina na fabricação de um medicamento para o uso na produção de um efeito anticâncer em um animal de sangue quente como um ser humano onde o câncer é câncer de bexiga.

20 De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta é fornecido o uso de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e gencitabina na fabricação de um medicamento para o uso na produção de um efeito antitumor em um animal de sangue quente como um ser humano onde o tumor é um tumor da mama.

25 De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta é fornecido o uso de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e gencitabina na fabricação de um medicamento para o uso na produção de um efeito anticâncer em um animal de sangue quente como um ser humano onde o câncer é câncer de mama.

De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta é fornecido um tratamento combinatório compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, opcionalmente junto com um excipiente ou carreador farmacologicamente aceitável, e as administrações simultâneas, seqüenciais ou separadas de uma quantidade eficaz de gencitabina; onde a gencitabina pode ser opcionalmente administrada junta com um excipiente ou carreador farmacologicamente aceitável; para um animal de sangue quente como um ser humano necessitando tal tratamento terapêutico. Tal tratamento terapêutico inclui um efeito anti-angiogênico e/ou redutor da permeabilidade vascular, um efeito anticâncer e um efeito antitumor.

Um tratamento combinatório da presente invenção como aqui definido pode ser alcançado por meio da administração simultânea, seqüencial ou separada dos componentes individuais do dito tratamento. Um tratamento combinatório como aqui definido pode ser aplicado como uma terapia separada ou pode envolver cirurgia ou radioterapia ou um agente quimioterápico adicional em adição com um tratamento combinatório da invenção. Cirurgia deve compreender o paço de ressecção parcial ou completa do tumor, antes de, durante ou após a administração do tratamento combinatório com AZD2171 aqui descrito.

Outros agentes quimioterápicos para o uso opcional com o tratamento combinatório da presente invenção incluem aqueles descritos em WO 00/47212 que está incorporado aqui como referência. Tal quimioterapia pode cobrir cinco categorias principais de agentes terapêuticos:

- (i) outros agentes anti-angiogênicos incluindo agentes com alvos vasculares;
- (ii) agentes citoestáticos;
- (iii) modificadores de resposta biológica (por exemplo interferon);

(iv) anticorpos (por exemplo edrecolomab); e

(v) drogas antiproliferativas/antineoplásicas e combinações das mesmas, como utilizadas em oncologia médica; e outras categorias de agentes são:

- 5 (vi) terapias anti-sentido;
(vii) abordagens de terapia gênica; e
(viii) abordagens de imunoterapia.

São exemplos particulares de agentes quimioterápicos para o uso com um tratamento combinatório da presente invenção raltitrexed, etoposide, vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, cisplatina, oxaliplatina, carboplatina, irinotecanp (CPT-11), 5-fluorouracila (5-FU, (incluindo capecitabina)) e hidróxi uréia. É esperado que tais combinações sejam particularmente úteis para o tratamento de câncer de pulmão, cabeça e pescoço, cérebro, cólon, reto, esôfago, estômago, cervix, ovário, pele, mama, bexiga, próstata, pâncreas e incluindo cânceres hematológicos malignos. É esperado que tais combinações sejam particularmente mais úteis para o tratamento do câncer de pâncreas, câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC), câncer de mama e câncer de bexiga.

A administração de uma combinação tripla de AZD2171, gencitabina e radiação ionizante podem produzir efeitos, assim como efeitos antitumor, melhores que aqueles alcançados com qualquer AZD2171, gencitabina e radiação ionizante utilizados sozinhos, melhor que aqueles alcançados com a combinação de AZD2171 e gencitabina, melhor que aqueles alcançados com a combinação de AZD2171 e radiação ionizante, melhor que aqueles alcançados com a combinação de gencitabina e radiação ionizante.

De acordo com a presente invenção nesta está fornecido um método para a produção de um efeito anti-angiogênico e/ou redutor da permeabilidade vascular em um animal de sangue quente como um ser

humano, que compreende administrar para o dito animal uma quantidade eficaz de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, antes, após ou simultaneamente com uma quantidade eficaz de gencitabina e antes, após ou simultaneamente com uma quantidade eficaz de radiação ionizante.

5 De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta está fornecido um método para o tratamento de um câncer em um animal de sangue quente como um ser humano, que compreende administrar para o dito animal uma quantidade eficaz de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, antes, após ou simultaneamente com uma quantidade
10 eficaz de gencitabina e antes, após ou simultaneamente com uma quantidade eficaz de radiação ionizante.

De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta está fornecido um método para o tratamento de um câncer envolvendo um tumor sólido em um animal de sangue quente como um ser humano, que
15 compreende administrar para o dito animal uma quantidade eficaz de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, antes, após ou simultaneamente com uma quantidade eficaz de gencitabina e antes, após ou simultaneamente com uma quantidade eficaz de radiação ionizante.

De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta
20 está fornecido um método para o tratamento de câncer do pâncreas em um animal de sangue quente como um ser humano, que compreende administrar para o dito animal uma quantidade eficaz de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, antes, após ou simultaneamente com uma quantidade eficaz de gencitabina e antes, após ou simultaneamente com
25 uma quantidade eficaz de radiação ionizante.

De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta está fornecido um método para o tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) em um animal de sangue quente como um ser humano, que compreende administrar para o dito animal uma quantidade

eficaz de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, antes, após ou simultaneamente com uma quantidade eficaz de gencitabina e antes, após ou simultaneamente com uma quantidade eficaz de radiação ionizante.

5 De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta está fornecido um método para o tratamento do câncer de mama em um animal de sangue quente como um ser humano, que compreende administrar para o dito animal uma quantidade eficaz de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, antes, após ou simultaneamente com uma quantidade eficaz de gencitabina e antes, após ou simultaneamente com
10 uma quantidade eficaz de radiação ionizante.

De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta está fornecido um método para o tratamento do câncer de bexiga em um animal de sangue quente como um ser humano, que compreende administrar para o dito animal uma quantidade eficaz de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, antes, após ou simultaneamente com
15 uma quantidade eficaz de gencitabina e antes, após ou simultaneamente com uma quantidade eficaz de radiação ionizante.

De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta está fornecido um método para a produção de um efeito anti-angiogênico e/ou
20 redutor da permeabilidade vascular em um animal de sangue quente como um ser humano, que compreende administrar para o dito animal uma quantidade eficaz de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, antes, após ou simultaneamente com uma quantidade eficaz de gencitabina e antes, após ou simultaneamente com uma quantidade eficaz de radiação ionizante,
25 onde AZD2171 e gencitabina podem cada ser opcionalmente administrados juntos com um excipiente ou carreador farmacologicamente aceitável.

De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta está fornecido um método para o tratamento de um câncer em um animal de sangue quente como um ser humano, que compreende administrar para o dito

animal uma quantidade eficaz de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, antes, após ou simultaneamente com uma quantidade eficaz de gencitabina e antes, após ou simultaneamente com uma quantidade eficaz de radiação ionizante, onde AZD2171 e gencitabina podem cada ser
5 opcionalmente administrados juntos com um excipiente ou carreador farmacologicamente aceitável.

De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta está fornecido um método para o tratamento de um câncer envolvendo um tumor sólido em um animal de sangue quente como um ser humano, que
10 compreende administrar para o dito animal uma quantidade eficaz de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, antes, após ou simultaneamente com uma quantidade eficaz de gencitabina e antes, após ou simultaneamente com uma quantidade eficaz de radiação ionizante, onde AZD2171 e gencitabina podem cada ser opcionalmente administrados juntos
15 com um excipiente ou carreador farmacologicamente aceitável.

De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta está fornecido um método para o tratamento do câncer do pâncreas em um animal de sangue quente como um ser humano, que compreende administrar para o dito animal uma quantidade eficaz de AZD2171 ou um sal
20 farmacologicamente aceitável do mesmo, antes, após ou simultaneamente com uma quantidade eficaz de gencitabina e antes, após ou simultaneamente com uma quantidade eficaz de radiação ionizante, onde AZD2171 e gencitabina podem cada ser opcionalmente administrados juntos com um excipiente ou carreador farmacologicamente aceitável.

De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta está fornecido um método para o tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) em um animal de sangue quente como um ser humano, que compreende administrar para o dito animal uma quantidade eficaz de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, antes,

após ou simultaneamente com uma quantidade eficaz de gencitabina e antes, após ou simultaneamente com uma quantidade eficaz de radiação ionizante, onde AZD2171 e gencitabina podem cada ser opcionalmente administrados juntos com um excipiente ou carreador farmacologicamente aceitável.

5 De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta está fornecido um método para o tratamento do câncer de mama em um animal de sangue quente como um ser humano, que compreende administrar para o dito animal uma quantidade eficaz de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, antes, após ou simultaneamente com
10 uma quantidade eficaz de gencitabina e antes, após ou simultaneamente com uma quantidade eficaz de radiação ionizante, onde AZD2171 e gencitabina podem cada ser opcionalmente administrados juntos com um excipiente ou carreador farmacologicamente aceitável.

De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta
15 está fornecido um método para o tratamento do câncer de bexiga em um animal de sangue quente como um ser humano, que compreende administrar para o dito animal uma quantidade eficaz de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, antes, após ou simultaneamente com uma quantidade eficaz de gencitabina e antes, após ou simultaneamente com
20 uma quantidade eficaz de radiação ionizante, onde AZD2171 e gencitabina podem cada ser opcionalmente administrados juntos com um excipiente ou carreador farmacologicamente aceitável.

De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta
25 está fornecido o uso de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e gencitabina na manufatura de um medicamento para o uso na produção de um efeito anti-angiogênico e/ou redutor da permeabilidade vascular em um animal de sangue quente como um ser humano que está sendo tratado com radiação ionizante.

De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta

está fornecido o uso de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e gencitabina na fabricação de um medicamento para o uso na produção de um efeito anticâncer em um animal de sangue quente como um ser humano que está sendo tratado com radiação ionizante.

5 De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta está fornecido o uso de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e gencitabina na fabricação de um medicamento para o uso na produção de um efeito antitumor em um animal de sangue quente como um ser humano que está sendo tratado com radiação ionizante.

10 De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta está fornecido o uso de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e gencitabina na fabricação de um medicamento para o uso na produção de um efeito antitumor em um animal de sangue quente como um ser humano que está sendo tratado com radiação ionizante onde o tumor é um tumor do pâncreas.

15 De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta está fornecido o uso de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e gencitabina na fabricação de um medicamento para o uso na produção de um efeito anticâncer em um animal de sangue quente como um ser humano que está sendo tratado com radiação ionizante onde o câncer é um câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC).

20 De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta está fornecido o uso de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e gencitabina na fabricação de um medicamento para o uso na produção de um efeito anticâncer em um animal de sangue quente como um ser humano que está sendo tratado com radiação ionizante onde o câncer é um câncer pancreático.

25 De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta está fornecido o uso de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do

mesmo e gencitabina na manufatura de um medicamento para o uso na produção de um efeito antitumor em um animal de sangue quente como um ser humano que está sendo tratado com radiação ionizante onde o tumor é um tumor do pulmão de células não pequenas.

5 De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta está fornecido o uso de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e gencitabina na manufatura de um medicamento para o uso na produção de um efeito anticâncer em um animal de sangue quente como um ser humano que está sendo tratado com radiação ionizante onde o câncer é um
10 câncer de mama.

De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta está fornecido o uso de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e gencitabina na manufatura de um medicamento para o uso na produção de um efeito antitumor em um animal de sangue quente como um
15 ser humano que está sendo tratado com radiação ionizante onde o tumor é um tumor de mama.

De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta está fornecido o uso de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e gencitabina na manufatura de um medicamento para o uso na
20 produção de um efeito anticâncer em um animal de sangue quente como um ser humano que está sendo tratado com radiação ionizante onde o câncer é um câncer de bexiga.

De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta está fornecido o uso de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do
25 mesmo e gencitabina na manufatura de um medicamento para o uso na produção de um efeito antitumor em um animal de sangue quente como um ser humano que está sendo tratado com radiação ionizante onde o tumor é um tumor de bexiga.

De acordo com mais um aspecto da presente invenção nesta

está fornecido um tratamento combinatório terapêutico compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de AZD2171 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, opcionalmente junto com um excipiente ou carreador farmacologicamente aceitável, e a administração de uma quantidade eficaz de gencitabina, opcionalmente junto com um excipiente ou carreador farmacologicamente aceitável e a administração de uma quantidade eficaz de radiação ionizante, para um animal de sangue quente como um ser humano necessitando tal tratamento terapêutico onde o AZD2171, a gencitabina e a radiação ionizante podem ser administrados simultaneamente, seqüencialmente ou separadamente e em qualquer ordem.

Um animal de sangue quente como um ser humano que está sendo tratado com radiação ionizante significa um animal de sangue quente como um ser humano que é tratado com radiação ionizante antes, após ou ao mesmo tempo da administração de um medicamento ou tratamento combinatório compreendendo AZD2171 e gencitabina. Por exemplo, a dita radiação ionizante pode ser dada ao dito animal de sangue quente como um ser humano dentro do período de uma semana antes ou uma semana depois da administração de um medicamento ou tratamento combinatório compreendendo AZD2171 e gencitabina. Isso significa que AZD2171, gencitabina e radiação ionizante podem ser administradas separadamente ou seqüencialmente em qualquer ordem, ou podem ser administrados simultaneamente. O animal de sangue quente pode experimentar o efeito de cada um de AZD2171, gencitabina e radiação simultaneamente.

De acordo com um aspecto da presente invenção a radiação ionizante é administrada antes de um de AZD2171 e gencitabina ou após um de AZD2171 e gencitabina.

De acordo com um aspecto da presente invenção a radiação ionizante é administrada antes ambos AZD2171 e gencitabina ou após ambos AZD2171 e gencitabina.

De acordo com um aspecto da presente invenção AZD2171 é administrado para um animal de sangue quente após o animal ter sido tratado com radiação ionizante.

5 De acordo com outro aspecto da presente invenção o efeito de um método de tratamento da presente invenção é esperado ser pelo menos equivalente à adição dos efeitos de cada componente do dito tratamento utilizados sozinhos, ou seja, de cada um de AZD2171 e gencitabina utilizados sozinhos ou cada um de AZD2171, gencitabina e radiação ionizante utilizados sozinhos.

10 De acordo com outro aspecto da presente invenção o efeito de um método de tratamento da presente invenção é esperado ser pelo melhor que a adição dos efeitos de cada componente do dito tratamento utilizados sozinhos, ou seja, de cada um de AZD2171 e gencitabina utilizados sozinhos ou cada um de AZD2171, gencitabina e radiação ionizante utilizados sozinhos.

15 De acordo com outro aspecto da presente invenção o efeito de um método de tratamento da presente invenção é esperado ser um efeito sinérgico.

De acordo com a presente invenção um tratamento combinatório é definido como dando um efeito sinérgico se o efeito é terapeuticamente superior, se medido por, por exemplo, a extensão da
20 resposta, a taxa de resposta, o tempo de progressão da doença ou período de sobrevivência, para aquele componente em dosagem alcançável ou outro componente do tratamento combinatório na sua dose convencional. Por exemplo, o efeito do tratamento combinatório é sinérgico se o efeito é terapeuticamente superior ao efeito alcançável com AZD2171 ou gencitabina
25 ou radiação ionizante sozinhos. Além disso, o efeito do tratamento combinatório é sinérgico se um efeito benéfico é obtido em um grupo de pacientes que não respondem (ou respondem pouco) a AZD2171 ou gencitabina ou radiação ionizante sozinhos. Em adição, o efeito do tratamento combinatório é definido como dando um efeito sinérgico se um dos

componentes é dosado na sua dose convencional e o(s) outro(s) componente(s) é/são dosado(s) a uma dose reduzida e o efeito terapêutico, se medido por, por exemplo, a extensão da resposta, a taxa de resposta, o tempo de progressão da doença ou o tempo de sobrevivência, é equivalente àquele alcançável em dosando quantidades convencionais dos componentes do tratamento combinatório. Em particular, sinergia é considerada presente se a dose convencional de AZD2171 ou gencitabina ou radiação ionizante pode ser reduzida sem o detrimento de um ou mais de extensão de resposta, taxa de resposta, tempo de progressão da doença e dados de sobrevivência, em particular sem o detrimento da duração da resposta, mas com menos ou em menor número efeitos colaterais problemáticos que aqueles que ocorrem quando doses convencionais de cada componentes são utilizadas.

Como declarado acima, os tratamentos combinatórios da presente invenção como definidos aqui são de interesse pelos seus efeitos anti-angiogênico e/ou redutor da permeabilidade vascular. Angiogênese e/ou um aumento na permeabilidade vascular está presente em uma vasta gama de estados doentes incluindo câncer (incluindo leucemia, mielomas múltiplos e linfoma), diabetes, psoríase, artrite reumatóide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatias agudas e crônicas, ateroma, restenose arterial, doenças autoimunes, inflamação aguda, linfedema, endometriose, sangramento uterino disfuncional e doenças oculares com proliferação de vasos retinianos incluindo degeneração macular relacionada à idade. É esperado que tratamentos combinatórios da presente invenção sejam particularmente úteis na profilaxia e tratamento de doenças como o câncer e o sarcoma de Kaposi. Em particular tal tratamento combinatório da invenção são esperados por tornar mais lento vantajosamente os crescimentos de tumores primários ou sólidos recorrentes de, por exemplo, cólon, pâncreas, cérebro, bexiga, mama, próstata, pulmões e pele. Tratamentos combinatórios da presente invenção são esperados por tornar mais lentos vantajosamente os

crescimentos de tumores em câncer pancreático, câncer de bexiga, câncer de mama e câncer de pulmão, incluindo mesotelioma, e câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC). Tratamentos combinatórios da presente invenção são também esperados por tornar mais lentos vantajosamente o

5 crescimento de tumores como tumores de rim, ovário, tecidos conectivos (por exemplo sarcoma de tecido mole) ou sistema hematopoiético (por exemplo linfoma). Mais particularmente tais tratamentos combinatórios da invenção são esperados por inibir qualquer forma de câncer associada com VEGF incluindo leucemia, mielomas múltiplos e linfoma e também, por exemplo,

10 por inibir o crescimento daqueles tumores primários e sólidos recorrentes que são associados com VEGF, especialmente aqueles tumores que são significativamente dependentes de VEGF para o seu crescimento e espalhamento, incluindo, por exemplo, certos tumores do cólon (incluindo o reto), pâncreas, cérebro, bexiga, mama, próstata, pulmão, vulva, pele e

15 particularmente câncer pancreático e NSCLC. Mais especialmente os tratamentos combinatórios da presente invenção são esperados por tornar mais lentos vantajosamente o crescimento de tumores do pâncreas. Mais especialmente os tratamentos combinatórios da presente invenção são esperados por tornar mais lentos vantajosamente o crescimento de tumores do

20 em câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC). Mais especialmente os tratamentos combinatórios da presente invenção são esperados por tornar mais lentos vantajosamente o crescimento de tumores da bexiga. Mais especialmente os tratamentos combinatórios da presente invenção são esperados por tornar mais lentos vantajosamente o crescimento de tumores da

25 mama. Mais especialmente os tratamentos combinatórios da presente invenção são esperados por tornar mais lentos vantajosamente o crescimento de sarcomas de tecido mole. Mais especialmente os tratamentos combinatórios da presente invenção são esperados por tornar mais lentos vantajosamente o crescimento de tumores de ovário. Mais especialmente os

tratamentos combinatórios da presente invenção são esperados por tornar mais lento vantajosamente o crescimento de tumores do rim. Mais especialmente os tratamentos combinatórios da presente invenção são esperados por tornar mais lentos vantajosamente o crescimento de linfomas.

5 Em outro aspecto da presente invenção AZD2171 e gencitabina, opcionalmente com radiação ionizante, são esperados por inibir o crescimento daqueles tumores primários e sólidos recorrentes que são associados a VEGF especialmente aqueles tumores que são significativamente dependentes de VEGF para seu crescimento e espalhamento.

10 As composições descritas aqui podem ser em uma forma adequável à administração oral, por exemplo, como tablete ou cápsula, para a administração nasal ou administração por inalação, por exemplo, como pó ou solução, para injeção parenteral (incluindo intravenosa, subcutânea, intramuscular, intravascular ou infusão), por exemplo, como uma solução
15 estéril, suspensão ou emulsão, para administração tópica, por exemplo, como pomada ou creme, para administração retal, por exemplo, como supositório ou a rota de administração pode ser por injeção direta no tumor ou por entrega regional ou por entrega local. Em outros exemplos da presente invenção o AZD2171 do tratamento combinatório pode ser entregue endoscopicamente,
20 intratraquealmente, intralesão, percutaneamente, intravenosamente, subcutaneamente, intraperitonalmente e intratumor. AZD2171 é administrado preferencialmente oralmente. Em geral as composições descritas aqui podem ser preparadas em uma maneira convencional utilizando excipientes convencionais. As composições da presente invenção são vantajosamente
25 apresentadas na forma de dosagem unitária.

O AZD2171 vai ser normalmente administrado para um animal de sangue quente em uma dose unitária dentro da faixa 1-50 mg por metro quadrado de área corporal do animal, por exemplo, aproximadamente 0,03-1,5 mg/kg em um ser humano. Uma dose unitária na faixa, por exemplo,

0,01-1,5 mg/kg, preferencialmente 0,03-0,5 mg/kg é visada e essa é normalmente uma dose terapeuticamente eficaz. Uma forma de dosagem unitária como um tablete ou cápsula vai usualmente conter, por exemplo, 1-50 mg de ingrediente ativo. Preferencialmente uma dose diária na faixa de 0,03-0,5 mg/kg é empregada.

Gencitabina pode ser empregada de acordo com a prática clínica conhecida. Por exemplo, em NSCLC a dose recomendada de gencitabina é 1000 mg/m² dadas por infusão intravenosa de 30 minutos. Essa pode ser repetida uma vez semanalmente por três semanas, seguida por um período de descanso de uma semana. Esse ciclo de quatro semanas pode então ser repetido. A redução da dose pode ser necessária se o paciente experimentar toxicidade maior que esperada. No câncer pancreático a dose recomendada de gencitabina é 1000 mg/m² dada por 30 minutos de infusão intravenosa. Essa pode ser repetida uma vez semanalmente por sete semanas seguidas por uma semana de descanso. Ciclos subseqüentes podem consistir de injeções uma vez semanalmente pelas três semanas consecutivas após cada quatro semanas. A redução da dosagem pode ser necessária se o paciente experimentar toxicidade maior que esperada. Em câncer de mama gencitabina (GemzarTM) pode ser administrada intravenosamente em uma dose de 1250 mg/m² por 30 minutos nos dias 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias. Se dado também, paclitaxel pode ser administrado a 175 mg/m² nos dia 1 como uma infusão intravenosa de 3 horas antes da administração de gencitabina.

As dosagens e calendários podem variar de acordo com o estado de doença particular e a condição geral do paciente. Dosagens e calendários podem também variar se, em adição ao tratamento combinatório da presente invenção, um ou mais agente(s) quimioterápico adicional é(são) utilizado(s). A datação pode ser determinada pelo praticante que está tratando qualquer paciente particular.

Radioterapia pode ser administrada de acordo com práticas

conhecidas em radioterapia clínica. As dosagens de radiação ionizante vão ser aquelas conhecidas pelo uso em radioterapia clínica. A terapia de radiação utilizada vai incluir por exemplo o uso de raios- γ , raios-X, e/ou a entrega direta de radiação de radioisótopos. Outras formas de fatores de dano ao DNA são também incluídas na presente invenção tais como irradiação de microondas e UV. Raios-X, por exemplo, podem ser dosados em doses diárias de 1,8-2,0 Gy, 5 dias por semana durante 5-6 semanas. Normalmente uma dose total fracionada pode variar na faixa de 45-60 Gy. Doses únicas maiores, por exemplo, 5-10 Gy podem ser administradas como parte do curso de uma radioterapia. Doses únicas devem ser administradas intra-operativamente. Radioterapia hiper fracionada pode ser utilizada onde pequenas doses de raios-X são administradas regularmente por um período de tempo, por exemplo, 0,1Gy por hora por um número de dias. Faixas de dosagem para radioisótopos variam largamente, e dependem da meia-vida do isótopo, a força e tipo de radiação emitida, e na captura pelas células.

O tamanho da dose de cada terapia que é requerida para o tratamento terapêutico ou profilático de um estado doentio particular vai necessariamente ser variado dependendo do hospedeiro tratado, da rota de administração e da severidade da doença sendo tratada. De acordo a dosagem ótima pode ser determinada pelo praticante que está tratando qualquer paciente particular. Por exemplo, pode ser necessário ou desejável reduzir as doses acima mencionadas dos componentes do tratamento combinatório na intenção de reduzir a toxicidade.

A presente invenção refere-se à combinações de gencitabina com AZD2171 ou com um sal de AZD2171.

Sais de AZD2171 para o uso em composições farmacêuticas vão ser sais farmacêuticamente aceitáveis, mas outros sais podem ser úteis na produção de AZXD2171 e seus sais farmacêuticamente aceitáveis. Sais farmacêuticamente aceitáveis podem, por exemplo, incluir sais de adição de

ácido. Tais sais de adição de ácido incluem, por exemplo, sais com ácidos inorgânicos e orgânicos fornecendo ânions farmacologicamente aceitos tais como haletos de hidrogênio ou como ácido sulfúrico ou fosfórico, ou com trifluoroacético, ácido cítrico ou maleico. Em adição sais farmacologicamente

5 aceitáveis podem ser formados com uma base inorgânica ou orgânica que fornece um cátion farmacologicamente aceitável. Tais sais com bases inorgânicas ou orgânicas incluem, por exemplo, um sal de metal alcalino, como sódio ou potássio e um sal de um metal alcalino terroso tal como um sal de cálcio ou magnésio. Um sal preferido é maleato de AZD2171.

10 AZD2171 pode ser sintetizado de acordo com o processo descrito em WO 00/47212, em particular aqueles descritos no Exemplo 240 de WO 00/47212.

O sal maleato de AZD2171 pode ser sintetizado de acordo com o processo descrito em WO 05/061488.

15 Gencitabina é disponível comercialmente.

Os testes a seguir podem ser utilizados para demonstrar a atividade de AZD2171 em combinação com gencitabina.

Xenoinxertos de tumor de pulmão Calu-6 humano em camundongos nu

20 10^6 células de tumor humano Calu-6 em matrigel 50% foram injetados subcutaneamente (s.c.) nos flancos de camundongos atímicos (genótipo *nu/nu*, Suíço). Quando os tumores alcançaram um volume de 100 a 200 mm³ (10 dias após o enxerto), os camundongos foram divididos em grupos aleatórios (8 por grupo) e o tratamento começou.

25 O grupo controle (Grupo 1) recebeu uma administração diária oral (p.o.) de veículo de AZD2171 por 25 dias consecutivos (dia 0-24).

Para o Grupo 2, o tratamento consistiu de administração diária p.o. de AZD2171 sozinho a 3 mg/kg/administração por 25 dias consecutivos (dia 0-24). AZD2171 foi preparado como suspensão em polissorbato 80 1% (i.e. uma solução de polioxietileno (20) mono-oleato de

sorbitano em água deionizada 1% (v/v))

5 Para o Grupo 3, o tratamento consistiu de uma administração diária p.o. de AZD2171 sozinho ma 1,5 mg/kg/administração por 25 dias consecutivos (dia 0-24).). AZD2171 foi preparado como suspensão em polissorbato 80 1% (i.e. uma solução de polioxietileno (20) mono-oleato de sorbitano em água deionizada 1% (v/v))

O Grupo 4 recebeu injeções intraperitoneais (i.p.) de gencitabina a 75 mg/kg/injeção, duas vezes por semana nos dias 0, 3, 7, 10, 14, 17, e 21.

10 O Grupo 5 recebeu administração diária p.o. de AZD2171 a 3 mg/kg/administração por 25 dias consecutivos (dia 0-24) combinada com injeções i.p. de gencitabina a 75 mg/kg/injeção, duas vezes por semana nos dia 0, 3, 7, 10, 14, 17 e 21.

15 O Grupo 6 recebeu administração diária p.o. de AZD2171a 1,5 mg/kg/administração para 25 dias consecutivos (dia 0-24) combinada com injeções i.p. de gencitabina a 75 mg/kg/injeção, duas vezes por semana nos dia 0, 3, 7, 10, 14, 17 e 21.

O volume de administração de gencitabina foi 10,0 ml/kg (200µl para um camundongo de 20 g).

Grupo	Tratamentos	Doses das drogas combinadas (base em mg/kg/inj.)	Via de administração	Nº de tratamentos	Nº de tratamentos/dia	Dias de intervalo entre tratamentos (Dias)
1	Veículo de AZD2171	0	p.o.	25 p.o.	1 p.o.	1
2	AZD2171	3	p.o.	25 p.o.	1 p.o.	1
3	AZD2171	1,5	p.o.	25 p.o.	1 p.o.	1
4	Gencitabina	75	i.p.	7 i.p.	1 i.p.	3-4
5	AZD2171 + Gencitabina	3 para AZD2171 75 para Gencitabina	p.o. para AZD2171 i.p. para Gencitabina	25 p.o. 7 i.p.	1 p.o. 1 i.p.	1 para p.o. 3-4 para i.p.
6	AZD2171 + Gencitabina	1,5 para AZD2171 75 para Gencitabina	p.o. para AZD2171 i.p. para Gencitabina	25 p.o. 7 i.p.	1 p.o. 1 i.p.	1 para p.o. 3-4 para i.p.

Os volumes dos tumores foram observados pelo menos duas vezes por semana através de medição com um calibrador de Vernier e, tomando o comprimento sendo o diâmetro mais longo cruzando o tumor e largura a perpendicular correspondente, calculados utilizando a fórmula $(\pi/6) \times (\text{comprimento} \times \text{largura}) \times \text{a raiz quadrada de } (\text{comprimento} \times \text{largura})$. A inibição do crescimento do começo do tratamento foi acessado por comparação das diferenças no volume tumoral entre o controle e os grupos tratados. Adicionalmente, os efeitos do tratamento combinatório foram acessados pela comparação do crescimento tumoral no grupo de animais recebendo gencitabina mais AZD2171 com o crescimento tumoral nos grupos onde animais receberam terapia de um agente sozinho.

Os dados para os estudos combinatórios para AZD2171 e gencitabina, onde AZD2171 foi dosado a 3 ou 1,5 mg/kg são mostrados nas Figuras 1 e 2.

A combinação de gencitabina com AZD2171 dosado a 3 mg/kg produziu uma inibição do crescimento do tumor significativamente maior que gencitabina sozinha ou AZD2171 sozinho (Figura 1). A inibição do crescimento do tumor produzida pela combinação dos dois agentes AZD2171 e gencitabina foi ainda significativamente maior que aquela produzida por ambos os agentes sozinhos quando a dose de AZD2171 foi reduzida para 1,5 mg/kg (Figura 2).

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de AZD2171 ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e gencitabina, caracterizado pelo fato de ser na manufatura de um medicamento para o uso na produção de um efeito anti-angiogênico e/ou
5 reductor da permeabilidade vascular em um animal de sangue quente como um ser humano.

2. Uso de AZD2171 ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e gencitabina, caracterizado pelo fato de ser na manufatura de um medicamento para o uso na produção de um efeito anticâncer em um animal
10 de sangue quente como um ser humano.

3. Uso de AZD2171 ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e gencitabina, caracterizado pelo fato de ser na manufatura de um medicamento para o uso na produção de um efeito antitumor em um animal de sangue quente como um ser humano.

15 4. Uso de AZD2171 ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e gencitabina, caracterizado pelo fato de ser na manufatura de um medicamento para o uso na produção de um efeito anti-angiogênico e/ou reductor da permeabilidade vascular em um animal de sangue quente como um ser humano que está sendo tratado com radiação ionizante.

20 5. Uso de AZD2171 ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e gencitabina, caracterizado pelo fato de ser na manufatura de um medicamento para o uso na produção de um efeito anticâncer em um animal de sangue quente como um ser humano que está sendo tratado com radiação ionizante.

25 6. Uso de AZD2171 ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e gencitabina, caracterizado pelo fato de ser na manufatura de um medicamento para o uso na produção de um efeito antitumor em um animal de sangue quente como um ser humano que está sendo tratado com radiação ionizante.

7. Uso de acordo com as reivindicações 3 e 6, caracterizado pelo fato de que o tumor é um tumor do pâncreas, bexiga ou mama ou é um

tumor de pulmão de células não pequenas.

8. Uso de acordo com as reivindicações 2 ou 5, caracterizado pelo fato de que o câncer é de pulmão de células não pequenas (NSCLC), câncer de bexiga, câncer de mama ou câncer pancreático.

5 9. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender AZD2171 ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e gencitabina em associação com um excipiente ou carreador farmacêuticamente aceitável.

10 10. Kit, caracterizado pelo fato de compreender AZD2171 ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e gencitabina.

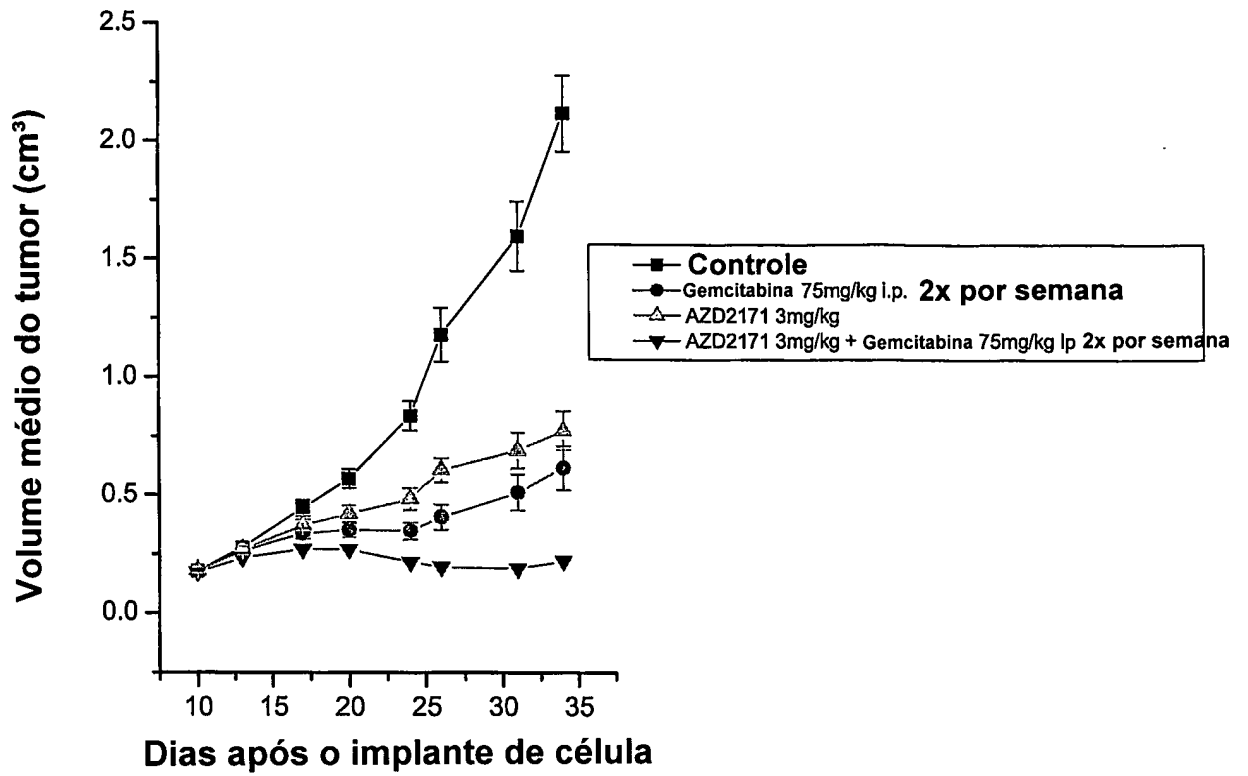
15 11. Método para a produção de um efeito anti-angiogênico e/ou redutor da permeabilidade vascular em um animal de sangue quente como um ser humano, caracterizado pelo fato de compreender administrar para o dito animal uma quantidade eficaz de AZD2171 um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, antes, após ou simultaneamente com uma quantidade eficaz de gencitabina.

20 12. Método para a produção de um efeito anti-angiogênico e/ou redutor da permeabilidade vascular em um animal de sangue quente como um ser humano, caracterizado pelo fato de compreender administrar para o dito animal uma quantidade eficaz de AZD2171 um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, antes, após ou simultaneamente com uma quantidade eficaz de gencitabina e antes, após ou simultaneamente com uma quantidade eficaz de radiação ionizante.

25 13. Uso de acordo com a reivindicação 3 ou 6, caracterizado pelo fato de que o tumor é um tumor do rim, ovário, tecidos conectivos ou sistema hematopoiético.

14. Uso de acordo com a reivindicação 2 ou 5, caracterizado pelo fato de que o câncer é um linfoma, um carcinoma de células renais, câncer ovariano ou sarcoma de tecido mole.

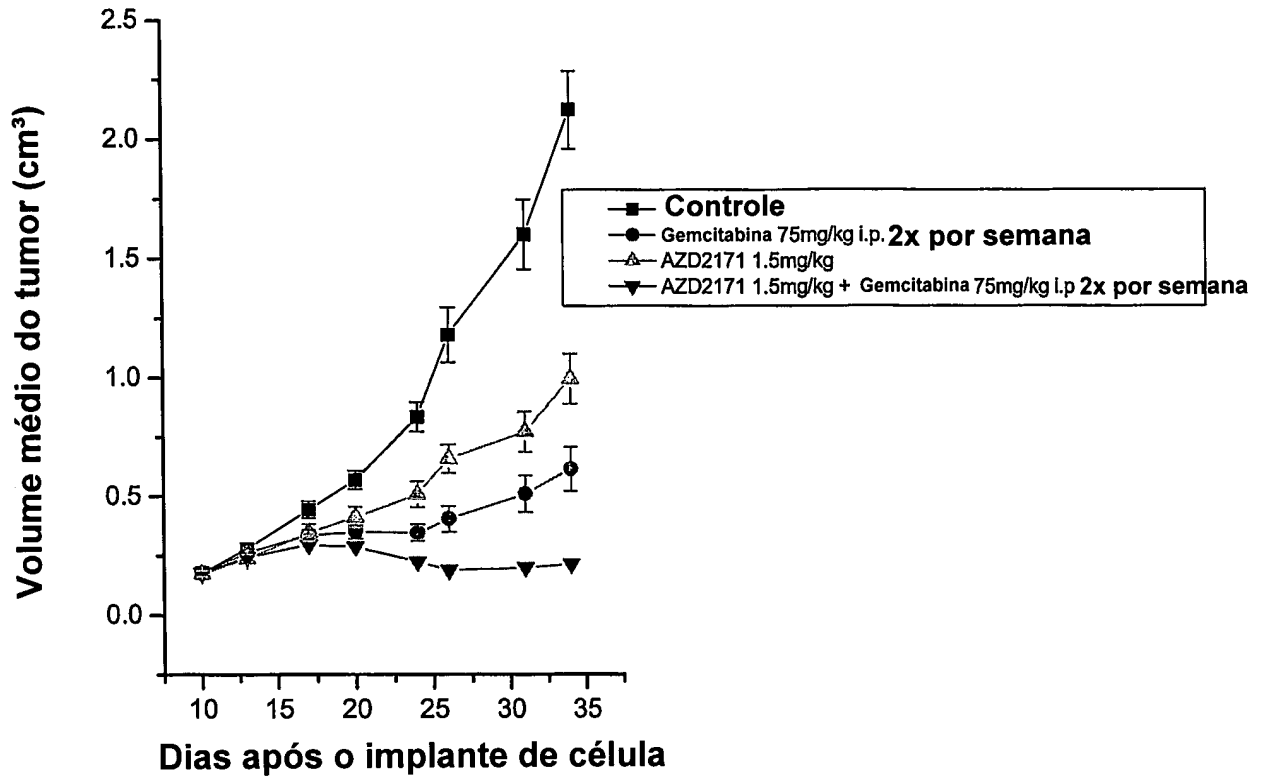
Figura 1



AZD2171 3mg/kg vs AZD2171 3mg/kg + Gemcitabina 75mg/kg $p < 0.001$

Gemcitabina 75mg/kg vs AZD2171 3mg/kg + Gemcitabina 75mg/kg $p < 0.001$

Figura 2



AZD2171 1.5mg/kg vs AZD2171 1.5mg/kg + Gemcitabina 75mg/kg $p < 0.001$

Gemcitabina 75mg/kg vs AZD2171 1.5mg/kg + Gemcitabina 75mg/kg $p < 0.001$

RESUMO

“USO DE AZD2171 OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO E GENCITABINA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, KIT, E, MÉTODO PARA A PRODUÇÃO DE UM EFEITO ANTI-ANGIOGÊNICO E/OU REDUTOR DA PERMEABILIDADE VASCULAR EM UM ANIMAL DE SANGUE QUENTE”

A presente invenção refere-se a um método para a produção de um efeito anti-angiogênico e/ou redutor da permeabilidade vascular em um animal de sangue quente como um ser humano que está sendo tratado opcionalmente com radiação ionizante, particularmente um método para o tratamento de um câncer, particularmente um câncer envolvendo um tumor sólido, que compreende a administração de AZD2171 em combinação com gencitabina; para uma composição farmacêutica compreendendo AZD2171 e gencitabina; para um produto de combinação compreendendo AZD2171 e gencitabina para o uso em um método de tratamento do corpo de um ser humano ou animal por terapia; para um kit compreendendo AZD2171 e gencitabina; para o uso de AZD2171 e gencitabina na manufatura de um medicamento para o uso na produção de um efeito anti-angiogênico e/ou redutor da permeabilidade vascular em um animal de sangue quente como um ser humano que está sendo tratado opcionalmente com radiação ionizante.