



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 349 194**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/517 (2006.01)

A61K 31/282 (2006.01)

A61K 31/555 (2006.01)

A61K 33/24 (2006.01)

A61K 41/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **04743275 .2**

(96) Fecha de presentación : **07.07.2004**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1648465**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **26.04.2006**

(54)

Título: **Uso del derivado de quinazolina ZD6474 combinado con compuestos de platino y opcionalmente radiación ionizante en el tratamiento de enfermedades asociadas con angiogénesis y/o permeabilidad vascular aumentada.**

(30)

Prioridad: **10.07.2003 GB 0316176**
24.03.2004 GB 0406546
06.04.2004 GB 0407753

(73)

Titular/es: **AstraZeneca AB.**
151 85 Södertälje, SE

(45)

Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.12.2010

(72)

Inventor/es: **Ryan, Anderson Joseph y**
Wedge, Stephen Robert

(45)

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.12.2010

(74)

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 349 194 T3

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

DESCRIPCIÓN

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende ZD6474 y un agente anti-tumor de platino; a un producto de combinación que comprende ZD6474 y un agente anti-tumor de platino para uso en un método de tratamiento de un cuerpo humano o animal mediante terapia; a un kit que comprende
5 ZD6474 y un agente anti-tumor de platino: al uso de ZD6474 y un agente anti-tumor de platino en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto antiangiogénico y/o reductor de la permeabilidad vascular en un animal de sangre caliente tal como un ser humano el cual está siendo tratado opcionalmente con radiación ionizante.

10 La angiogénesis normal juega un importante papel en diversos procesos, que incluyen el desarrollo embrionario, la cicatrización de las heridas y varios componentes de la función reproductora femenina. La angiogénesis indeseable o patológica ha sido asociada a estados de enfermedad que incluyen la retinopatía diabética, la psoriasis, el cáncer, la artritis reumatoide, el ateroma, el sarcoma de Kaposi y el hemangioma
15 (Fan et al, 1995, Trends Pharmacol. Sci. 16: 57-66; Folkman, 1995, *Nature Medicine* 1: 27-31). Se cree que la alteración de la permeabilidad vascular juega un papel tanto en procesos fisiológicos normales como patológicos (Cullinan-Bove et al, 1993, Endocrinology 133: 829-837; Senger et al, 1993, Cancer and Metastasis Reviews, 12: 303-324). Se han identificado varios polipéptidos con actividad promotora del
20 crecimiento celular endotelial *in vitro*, que incluyen factores de crecimiento de fibroblastos ácidos y básicos (aFGF y bFGF) y el factor A de crecimiento endotelial vascular (VEGF). En virtud de la expresión restringida de sus receptores, la actividad de factor de crecimiento del VEGF, en contraste con la de los PGFs, es relativamente específica hacia las células endoteliales. Evidencias recientes indican que el VEGF es
25 un importante estimulante tanto de la angiogénesis normal como de la patológica (Jakeman et al, 1993, Endocrinology, 133: 848-859; Kolch et al, 1995, Breast Cancer Research and Treatment. 36:139-155) y la permeabilidad vascular (Connolly et al, 1989, J. Biol. Chem. 264: 20017-20024). El antagonismo de la acción del VEGF por secuestro del VEGF con anticuerpos puede dar como resultado la inhibición del
30 crecimiento tumoral (Kim et al, 1993, Nature 362: 841-844).

Las tirosina cinasas receptoras (RTK, por sus siglas en inglés) son importantes en la transmisión de señales bioquímicas a través de la membrana plasmática de las células. Estas moléculas transmembranales consisten de manera característica en un dominio extracelular de unión al ligando conectado mediante un segmento de la
35 membrana plasmática a un dominio intracelular con actividad tirosina cinasa. La unión

del ligando al receptor da como resultado la estimulación de la actividad de la tirosina cinasa asociada al receptor, que conduce a la fosforilación de los restos de tirosina tanto en el receptor como en otras moléculas intracelulares. Estos cambios en la fosforilación de la tirosina inician una cascada de señales que conduce a una variedad de respuestas celulares. Hasta la fecha, se han identificado al menos diecinueve subfamilias distintas de RTK, definidas por la homología de secuencias de aminoácidos. Una de estas subfamilias está actualmente compuesta por el receptor de la tirosina cinasa similar a *fms*, Flt-1 (también denominado VEGFR-1), el receptor que contiene el dominio de inserción de la cinasa, KDR (también denominado VEGFR-2 ó Flk-1), y otro receptor de la tirosina cinasa similar a *fms*, Flt-4. Se ha demostrado que dos de estas RTK relacionadas, Flt-1 y KDR, se unen a VEGF con gran afinidad (De Vries et al., 1992, *Science* 255: 989-991; Terman *et al.*, 1992, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1.992, 187: 1579-1586). La fijación de VEGF a estos receptores expresados en células heterólogas se ha asociado con cambios en el estado de fosforilación de la tirosina de las proteínas celulares y en los flujos de calcio.

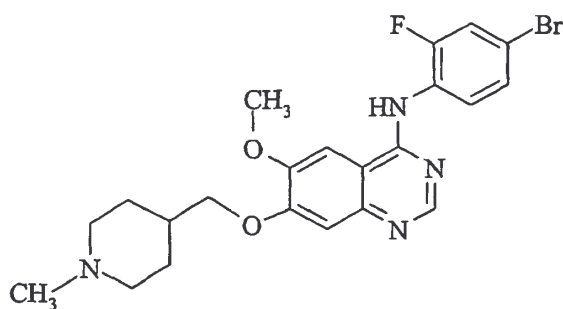
El VEGF es un estímulo clave para la vasculogénesis y la angiogénesis. Esta citoquina induce un fenotipo de crecimiento vascular rápido induciendo la proliferación de células endoteliales, la expresión y migración de la proteasa, y la posterior organización de las células para formar un tubo capilar (Keck, P.J., Hauser, S.D., Krivi, G., Sanzo, K., Warren, T., Feder, J., y Connolly, D.T., *Science* (Washington DC), 246: 1309-1312, 1989; Lamoreaux, W.J., Fitzgerald, M.E., Reiner, A., Hastay, K.A., y Charles, S.T., *Microvasc. Res.*, 55: 29-42, 1998; Pepper, M.S., Montesano, R., Mandoita, S.J., Orci, L. y Vassalli, J.D., *Enzyme Protein*, 49: 138-162, 1996.). Además, el VEGF induce una significativa permeabilidad vascular (Dvorak, H.F., Detmar, M., Claffey, K.P., Nagy, J.A., van de Water, L., y Senger, D.R., (*Int. Arch. Allergy Immunol.*, 107: 233-235, 1995; Bates, D.O., Heald, R.I., Curry, F.E. y Williams, B. J. *Physiol. (Lond.)*, 533: 263-272, 2001), promoviendo la formación de una red vascular inmadura, hiperpermeable, que es característica de la angiogénesis patológica.

Se ha demostrado que la activación del KDR solo es suficiente para promover todas las respuestas fenotípicas principales al VEGF, incluyendo proliferación, migración y supervivencia de células endoteliales, y la inducción de permeabilidad vascular (Meyer, M., Clauss, M., Lepplé-Wienhues, A., Waltenberger, J., Augustin, H.G., Ziche, M., Lanz, C., Büttner, M., Rziha, H-J., y Dehio, C., *EMBO J.*, 18: 363-374, 1999; Zeng, H., Sanyal, S. y Mukhopadhyay, D., *J. Biol. Chem.*, 276: 32714-32719, 2001; Gille, H.,

Kowalski, J., Li, B., LeCouter, J., Moffat, B, Zioncheck, T.F., Pelletier, N. y Ferrara, N., J. Biol. Chem., 276: 3222-3230, 2001).

Se describen derivados de quinazolina que son inhibidores de la tirosina cinasa receptora de VEGF en las Publicaciones de las Solicitudes de Patente Internacional Nos WO 98/13354 y WO 01/32651. En las solicitudes internacionales WO 98/13354 y WO 01/32651 se describen compuestos que poseen actividad frente a la tirosina cinasa receptora VEGF (VEGF RTK) que poseen al mismo tiempo alguna actividad frente a la tirosina cinasa receptora (EGC RTK) del factor de crecimiento epidérmico (EGF).

10 ZD6474 es 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina:



ZD6474

ZD6474 cae dentro de la descripción general amplia del documento de patentes WO 98/13354 y se ejemplifica en el documento de patente WO 01/32651.

15 ZD6474 es un inhibidor potente de VEGF RTK y tiene también alguna actividad frente a EGF RTK. Se ha demostrado que el ZD6474 provoca una actividad antitumoral de amplio espectro en un intervalo de modelos tras una administración por vía oral una vez al día (Wedge S.R., Ogilvie D.J., Dukes M. et al, Proc. Am. Assoc. Canc. Res. 2001; 42: resumen 3126).

20 En el documento de patente WO 98/13354 y WO 01/32651 se señala que los compuestos de sus invenciones: "se pueden aplicar como una terapia única o pueden implicar, además de un compuesto de la invención, una o más sustancias y/o tratamientos adicionales. Tal tratamiento conjunto puede conseguirse a modo de administración simultánea, secuencial o independiente de los componentes
25 individuales del tratamiento".

El documento de patente WO 98/13354 y el documento de patente WO 01/32651 continúan describiendo ejemplos de tal tratamiento conjunto que incluye cirugía, radioterapia y diversos tipos de agentes quimioterapéuticos.

En ningún sitio del documento de patente WO 98/13354 y el documento de
5 patente WO 01/32651 se sugiere la combinación específica de ZD6474 y un agente anti-tumor de platino.

En ninguna parte del documento WO 98/13354 y WO 01/32651 se especifica que el uso de cualquier compuesto de la invención con otros tratamientos producirá sorprendentemente efectos beneficiosos.

10 Inesperadamente y sorprendentemente se ha encontrado ahora que el compuesto particular ZD6474 usado en combinación con una selección particular de la descripción amplia de terapias de combinación listada en el documento de patente WO 98/13354 y WO 01/32651, es decir, con un agente anti-tumor de platino, produce efectos significativamente mejores que uno cualquiera de ZD6474 y un agente anti-
15 tumor de platino usado solo. In particular, ZD6474 usado en combinación con un agente anti-tumor de platino produce efectos significativamente mejores en tumores sólidos que uno cualquiera de ZD6474 y un agente anti-tumor de platino usado solo.

Un agente anti-tumor de platino es cualquier agente anti-tumor que contiene platino. Los agentes anti-tumor de platino incluyen cisplatino, carboplatino, oxaliplatino,
20 nedaplatino, lobaplatino, satraplatino y AMD473.

Los efectos anticancerosos de un método de tratamiento de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, los efectos antitumorales, la tasa de respuesta, el tiempo para la progresión de la enfermedad y la tasa de supervivencia. Los efectos antitumorales de un método de tratamiento de la presente invención
25 incluyen, pero no se limitan a, inhibición del crecimiento tumoral, retardo en el crecimiento tumoral, regresión del tumor, encogimiento del tumor, aumento del tiempo para el recrecimiento del tumor tras el cese del tratamiento, ralentización de la progresión de la enfermedad. Se espera que cuando una combinación de la presente invención se administre a un animal de sangre caliente tal como un ser humano, necesitado de un tratamiento para el cáncer, con o sin un tumor sólido, producirá un
30 efecto, medido, por ejemplo, por uno o más de: la extensión del efecto antitumoral, la tasa de respuesta, el tiempo para la progresión de la enfermedad y la tasa de supervivencia. Los efectos anticancerígenos incluyen el tratamiento profiláctico, así como el tratamiento de una enfermedad existente.

Según la presente invención se proporciona una composición farmacéutica la cual comprende ZD6474 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un agente anti-tumor de platino, en asociación con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona un producto de combinación que comprende ZD6474 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un agente anti-tumor de platino, para uso en un método de tratamiento de un cuerpo humano o animal mediante terapia.

10 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona un kit que comprende ZD6474 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un agente anti-tumor de platino.

Según otro aspecto de la presente invención, se ha proporcionado un kit que comprende:

- 15 a) ZD6474 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable en una primera forma de dosificación unitaria;
- b) un agente anti-tumor de platino en una segunda forma de dosificación unitaria; y
- c) medios de envasado para contener dichas primera y segunda formas de dosificación.

20 Según otro aspecto de la presente invención, se ha proporcionado un kit que comprende:

- a) ZD6474 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de dosificación unitaria;
- 25 b) un agente anti-tumor de platino junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en una segunda forma de dosificación unitaria; y
- c) medios de envasado para contener dichas primera y segunda formas de dosificación.

30 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona el uso de ZD6474 o de una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y un agente anti-tumor de platino en la fabricación de un medicamento para usar en la producción de un efecto antiangiogénico y/o reductor de la permeabilidad vascular en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de ZD6474 o de una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y un agente anti-tumor de platino

en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto anticancerígeno en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de ZD6474 o de una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y un agente anti-tumor de platino en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto antitumor en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

Según otro aspecto de la presente invención se proporciona un tratamiento terapéutico de combinación que comprende la administración de una cantidad efectiva de ZD6474 o de una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y la administración simultánea, secuencial o separada de una cantidad efectiva de un agente anti-tumor de platino, en el que el agente anti-tumor de platino puede administrarse opcionalmente junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, a un animal de sangre caliente tal como un ser humano que necesite tal tratamiento terapéutico. Tal uso terapéutico incluye un efecto antiangiogénico y/o de permeabilidad vascular, un efecto anticancerígeno y un efecto antitumoral.

Un uso de combinación de la presente invención como el definido en la presente memoria se puede lograr por medio de la administración simultánea, secuencial o independiente de los componentes individuales de dicho tratamiento. Un uso de combinación como el definido en la presente memoria se puede aplicar como una terapia única o puede implicar cirugía o radioterapia o un agente quimioterapéutico adicional, además de un tratamiento de combinación de la invención.

La cirugía puede comprender la etapa de resección parcial o completa del tumor, antes, durante o después de la administración del tratamiento de combinación con ZD6474 descrito en la presente memoria.

Otros agentes quimioterapéuticos para uso opcional con un tratamiento de combinación de la presente invención incluyen los descritos en el documento de patente WO 01/32651.

Tal quimioterapia puede cubrir cinco categorías principales de agente terapéutico:

- (i) otros agentes antiangiogénicos, que incluyen agentes con dianas vasculares;
- (ii) agentes citostáticos;
- (iii) modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo interferón);
- (iv) anticuerpos (por ejemplo edrecolomab); y

(v) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como los usados en oncología médica; y otras categorías de agentes son:

(vi) terapias antisentido;

(vii) métodos de terapia génica; y

5 (ix) métodos de inmunoterapia.

Ejemplos particulares de agentes quimioterapéuticos para uso con un tratamiento de combinación de la presente invención son raltitrexed, etoposida, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel, gemcitabina, irinotecan (CPT-11) y 5-fluorouracilo (5-FU); se espera que tales combinaciones sean particularmente útiles para el
10 tratamiento de cáncer del pulmón, cabeza y cuello, colon, recto, esófago, estómago, cérvix, ovarios, piel, mama, vejiga y páncreas.

La administración de una combinación triple de ZD6474, un agente anti-tumor de platino y radiación ionizante puede producir efectos, tales como efectos anti-tumorales, mayores que los que se consiguen con cualquiera de ZD6474, un agente
15 anti-tumor de platino y radiación ionizante usados solos, mayor que los que se consiguen con la combinación de ZD6474 y un agente anti-tumor de platino, mayor que los que se consiguen con la combinación de ZD6474 y radiación ionizante, mayor que los que se consiguen con la combinación de un agente anti-tumor de platino y radiación ionizante.

20 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona el uso de ZD6474 o de una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y un agente anti-tumor de platino en la fabricación de un medicamento para usar en la producción de un efecto antiangiogénico y/o reductor de la permeabilidad vascular en un animal de sangre caliente tal como un ser humano que está siendo tratado con radiación ionizante.

25 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona el uso de ZD6474 o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un agente anti-tumor de platino en la fabricación de un medicamento para usar en la producción de un efecto anticancerígeno en un animal de sangre caliente tal como un ser humano que está siendo tratado con radiación ionizante.

30 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona el uso de ZD6474 o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un agente anti-tumor de platino en la fabricación de un medicamento para usar en la producción de un efecto antitumoral en un animal de sangre caliente tal como un ser humano que está siendo tratado con radiación ionizante.

Según otro aspecto de la presente invención se proporciona un uso de combinación terapéutica que comprende la administración de una cantidad efectiva de ZD6474 o de una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y la administración de una cantidad efectiva de un agente anti-tumor de platino, opcionalmente junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable y la administración de una cantidad efectiva de radiación ionizante, a un animal de sangre caliente tal como un ser humano que necesite tal tratamiento terapéutico, en el que ZD6474, un agente anti-tumor de platino y la radiación ionizante pueden administrarse simultánea, secuencial o separadamente y en cualquier orden.

Un animal de sangre caliente tal como un ser humano que está siendo tratado con radiación ionizante significa un animal de sangre caliente tal como un ser humano que es tratado con radiación ionizante antes, después o al mismo tiempo que la administración de un medicamento o tratamiento de combinación que comprende ZD6474 y un agente anti-tumor de platino. Por ejemplo, dicha radiación ionizante se puede dar a dicho animal de sangre caliente tal como un ser humano dentro del periodo de una semana antes a una semana después de la administración de un medicamento o tratamiento de combinación que comprende ZD6474 y un agente anti-tumor de platino. Esto significa que ZD6474, un agente anti-tumor de platino y la radiación ionizante pueden administrarse separadamente o secuencialmente en cualquier orden o pueden administrarse simultáneamente. El animal de sangre caliente puede experimentar el efecto de cada uno de ZD6474, un agente anti-tumor de platino y la radiación simultáneamente.

Según un aspecto de la presente invención, la radiación ionizante se administra antes de uno de ZD6474 y un agente anti-tumor de platino o después de uno de ZD6474 y un agente anti-tumor de platino .

Según un aspecto de la presente invención la radiación ionizante se administra antes de ZD6474 y un agente anti-tumor de platino o después tanto de ZD6474 y un agente anti-tumor de platino.

Según un aspecto de la presente invención, el ZD6474 se administra a un animal de sangre caliente después de que el animal ha sido tratado con radiación ionizante.

Según otro aspecto de la presente invención, se espera que el efecto de un uso de la presente invención sea al menos equivalente a la adición de los efectos de cada uno de los componentes de dicho tratamiento usado solo, esto es, de cada uno de

ZD6474 y un agente anti-tumor de platino usado solo o de cada uno de ZD6474, un agente anti-tumor de platino y radiación ionizante usado solo.

Según otro aspecto de la presente invención, se espera que el efecto de un uso de la presente invención sea mayor que la adición de los efectos de cada uno de los componentes de dicho tratamiento usado solo, esto es, de cada uno de ZD6474 y un
5 agente anti-tumor de platino usado solo o de cada uno de ZD6474, un agente anti-tumor de platino y radiación ionizante usado solo.

Según otro aspecto de la presente invención, se espera que el efecto de un uso de la presente invención sea un efecto sinérgico.

10 Según la presente invención, se define que un tratamiento de combinación da lugar a un efecto sinérgico si el efecto es terapéuticamente superior, como se mide, Por ejemplo, por la extensión de la respuesta, la tasa de respuesta, el tiempo de progresión de la enfermedad o el período de supervivencia, con respecto a lo que se consigue dosificando uno u otro de los componentes del tratamiento de combinación a
15 su dosis convencional. Por ejemplo, el efecto del tratamiento de combinación es sinérgico si el efecto es terapéuticamente superior al efecto que se puede lograr con ZD6474 o un agente anti-tumor de platino o radiación ionizante solos. Además, el efecto del tratamiento de combinación es sinérgico si se obtiene un efecto beneficioso en un grupo de pacientes que no responde (o responde escasamente) a ZD6474 o un
20 agente anti-tumor de platino o a radiación ionizante solos. Además, el efecto del tratamiento de combinación se define como que alcanza un efecto sinérgico si uno de los componentes se dosifica a su dosis convencional y el otro componente(s) se dosifica(n) a una dosis reducida y el efecto terapéutico, medido por ejemplo por la extensión de la respuesta, la velocidad de respuesta el tiempo de progresión de la
25 enfermedad o el período de supervivencia, es equivalente al que se puede alcanzar dosificando cantidades convencionales de los componentes del tratamiento de combinación. En particular, se considera que hay sinergia si la dosis convencional de ZD6474 o un agente anti-tumor de platino o radiación ionizante se puede reducir sin detrimento para uno o más entre la extensión de la respuesta, la tasa de respuesta, el
30 tiempo para la progresión de la enfermedad o los datos de supervivencia, en particular sin detrimento para la duración de la respuesta, pero con menos y/o menos problemáticos efectos secundarios que los que se producen cuando se usan dosis convencionales de cada componente.

Como se afirmó anteriormente, los usos de combinación de la presente
35 invención, definidos en la presente memoria, son de interés por sus efectos

- antiangiogénicos y/o reductores de la permeabilidad vascular. La angiogénesis y/o un incremento de la permeabilidad vascular están presentes en una amplia gama de enfermedades que incluyen el cáncer (incluyendo leucemia, mieloma múltiple y linfoma), diabetes, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, restenosis arterial, enfermedades autoinmunes, inflamación aguda, linfedema, endometriosis, sangrado uterino disfuncional y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinales incluyendo la degeneración macular relacionada con la edad). Se espera que los usos de combinación de la presente invención sean particularmente útiles en la profilaxis y tratamiento de enfermedades tales como el cáncer y el sarcoma de Kaposi. En particular, se espera que los usos de combinación de la invención ralenticen de forma ventajosa el crecimiento de tumores sólidos primarios y recurrentes, por ejemplo, del colon, páncreas, vejiga, mama, próstata, pulmones y piel. Más especialmente, se espera que los tratamientos de combinación de la presente invención ralenticen ventajosamente el crecimiento de tumores en el cáncer colorrectal y en el cáncer de pulmón, por ejemplo mesotelioma y cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). Más particularmente, se espera que tales usos de combinación de la invención inhiban cualquier forma de cáncer asociado con VEGF, incluyendo leucemia, mieloma múltiple y linfoma y también, por ejemplo, inhiban el crecimiento de aquellos tumores sólidos primarios y recurrentes que están asociados con VEGF, especialmente aquellos tumores que son significativamente dependientes de VEGF para su crecimiento y extensión, incluyendo, por ejemplo, ciertos tumores del colon (incluyendo recto), páncreas, vejiga, mama, próstata, pulmón, vulva, piel, y particularmente NSCLC.
- 25 En otro aspecto de la presente invención, se espera que el ZD6474 y un agente anti-tumor de platino, opcionalmente con radiación ionizante, inhiban el crecimiento de aquellos tumores sólidos primarios y recurrentes que están asociados con VEGF, especialmente aquellos tumores que son significativamente dependientes de VEGF para su crecimiento y extensión.
- 30 En otro aspecto de la presente invención, se espera que el ZD6474 y un agente anti-tumor de platino, opcionalmente con radiación ionizante, inhiban el crecimiento de aquellos tumores sólidos primarios y recurrentes que están asociados tanto con VEGF como con EGF, especialmente aquellos tumores que son significativamente dependientes de VEGF y EGF para su crecimiento y extensión.

Las composiciones descritas en la presente memoria pueden estar en una forma adecuada para la administración oral, por ejemplo como un comprimido o cápsula, para la administración nasal o la administración por inhalación, por ejemplo como un polvo o disolución, para inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión) por ejemplo como una disolución, suspensión o emulsión estéril, para la administración tópica, por ejemplo como una pomada o crema, para la administración rectal, por ejemplo como un supositorio, o la ruta de administración puede ser por inyección directa en el tumor o por administración regional o por administración local. En otras realizaciones de la presente invención, el ZD6474 del tratamiento de combinación puede administrarse por vía endoscópica, intratraqueal, intralesional, percutánea, intravenosa, subcutánea, intraperitoneal o intratumoral. Preferiblemente, el ZD6474 se administra por vía oral. En general las composiciones descritas en la presente memoria se pueden preparar de una manera convencional usando excipientes convencionales. Las composiciones de la presente invención se presentan de forma ventajosa en forma de dosis unitaria.

El ZD6474 se administrará normalmente a un animal de sangre caliente a una dosis unitaria dentro del intervalo de 10-500 mg por metro cuadrado de área corporal del animal, por ejemplo aproximadamente 0,3-15 mg/kg en un ser humano. Se prevé una dosis unitaria en el intervalo de, por ejemplo, 0,3-15 mg/kg, preferiblemente 0,5-5 mg/kg, y ésta es normalmente una dosis terapéuticamente efectiva. Una forma de dosis unitaria tal como un comprimido o cápsula contendrá usualmente, por ejemplo, 25-500 mg de ingrediente activo. Preferiblemente, se emplea una dosis diaria en el intervalo de 0,5-5 mg/kg.

Los agentes anti-tumor de platino se pueden dosificar de acuerdo con rutas conocidas de administración y dosificaciones.

Por ejemplo, el cisplatino puede administrarse como una infusión intravenosa única en un período de 6 -8 horas a una dosis de 40-120 mg/m² cada 3 -4 semanas. Alternativamente, por ejemplo el cisplatino puede administrarse como una infusión intravenosa única en un período de 6-8 horas a una dosis de 15-20 mg/m² diariamente durante hasta 5 días cada 3-4 semanas.

Por ejemplo, el carboplatino puede administrarse como una infusión intravenosa a corto plazo única en un período de 15 -60 minutos a una dosis de 250-400 mg/m² cada 4 semanas.

Por ejemplo, el oxaplatino puede administrarse como una infusión intravenosa en un período de 2-6 horas a una dosis de aproximadamente 85 mg/m² cada 2 semanas.

5 Las dosificaciones y programas pueden variar según el estado particular de la enfermedad y la condición general del paciente. Las dosis y programas pueden variar también si, además del tratamiento combinado de la presente invención, se usa/usan uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales. Los programas pueden ser determinados por el profesional que está tratando al paciente particular.

10 La radioterapia se puede administrar según las prácticas conocidas en radioterapia clínica. Las dosificaciones de radiación ionizante serán las conocidas para el uso en radioterapia clínica. La terapia de radiación usada incluirá por ejemplo el uso de rayos γ , rayos X, y/o la administración dirigida de radiación desde radioisótopos. Otras formas de factores que dañan el ADN también están incluidas en la presente invención, tales como microondas e irradiación UV. Por ejemplo, los rayos X se
15 pueden dosificar en dosis diarias de 1,8-2,0 Gy, 5 días por semana durante 5-6 semanas. Normalmente una dosis fraccionada total estará en el intervalo 45-60 Gy. Se pueden administrar dosis únicas más grandes, por ejemplo 5-10 Gy, como parte de un curso de radioterapia. Las dosis únicas se pueden administrar intraoperativamente. Se puede usar radioterapia hiperfraccionada, por la cual se administran regularmente
20 dosis pequeñas de rayos X a lo largo de un período de tiempo, por ejemplo 0,1 Gy por hora a lo largo de varios días. Los intervalos de dosificación para los radioisótopos varían ampliamente, y dependen de la semivida del isótopo, la fuerza y tipo de radiación emitida, y de la absorción por parte de las células.

Como se estableció anteriormente, el tamaño de la dosis de cada terapia que
25 se requiere para el tratamiento terapéutico o profiláctico de un estado de enfermedad particular variará necesariamente dependiendo del huésped tratado, de la vía de administración y de la gravedad de la enfermedad que se está tratando. Por consiguiente, la dosis óptima puede determinarla el médico que está tratando a un paciente particular. Por ejemplo, puede ser necesario o deseable reducir las dosis
30 mencionadas anteriormente de los componentes de los tratamientos de combinación, con el fin de reducir la toxicidad.

La presente invención se refiere a combinaciones de un agente anti-tumor de platino con ZD6474 o con una sal de ZD6474.

35 Las sales de ZD6474 para uso en composiciones farmacéuticas serán sales farmacéuticamente aceptables, pero en la producción de ZD6474 y sus sales

farmacéuticamente aceptables pueden ser útiles otras sales. Tales sales pueden formarse con una base orgánica o inorgánica que proporcione un catión farmacéuticamente aceptable. Estas sales con bases inorgánicas u orgánicas incluyen, por ejemplo, una sal de metal alcalino, tal como una sal de sodio o de potasio, una sal de metal alcalino-térreo tal como una sal de calcio o de magnesio, una sal de amonio o, por ejemplo, una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina.

ZD6474 puede sintetizarse según cualquiera de los procedimientos conocidos para obtener ZD6474. Por ejemplo ZD6474 puede obtenerse según cualquiera de los procedimientos descritos en el documento de patente WO 01/32651; por ejemplo los descritos en los Ejemplos 2(a), 2(b) y 2(c) del documento de patente WO 01/32651.

Los agentes anti-tumor de platino están disponibles comercialmente.

Se pueden usar los siguientes ensayos para mostrar la actividad de ZD6474 en combinación con un agente anti-tumor de platino .

Modelo de xenoinjerto de cáncer de pulmón Calu 6

Se usa un modelo de xenoinjerto de cáncer de pulmón humano (NSCLC). Ratones desnudos atímicos se inyectan subcutáneamente (s.c.) con células tumorales humanas Calu 6. El tratamiento comienza después de 7-10 días (en un experimento particular 13 días) cuando los tumores se establecen (volumen del tumor 100-300mm³, en una experimento particular = 200 mm³). Los grupos de animales (n = 8 por grupo en un experimento particular, pero podría ser 10-12 por grupo) se aleatorizan para recibir un tratamiento único con cisplatino (4 mg/kg intraperitonealmente (i.p.)) el día de la aleatorización, o tratamiento con ZD6474 (25 - 75 mg/m² oralmente (p.o.) diariamente, o 6,25 - 25mg/kg p.o. diariamente, en un experimento particular 25mg/kg) durante el tiempo del experimento, o vehículos de fármaco solo. Un grupo de animales adicional (n = 8 en un experimento particular pero podría ser 10-12) recibe una combinación de cisplatino y ZD6474, usando las mismas dosis y programas que se usan para un tratamiento de agente único. Los días en los que los animales recibieron tanto ZD6474 como cisplatino, el cisplatino se administró 2 horas después de la dosificación oral con ZD6474.

Los animales en todos los grupos se sacrifican cuando los tumores de control alcanzan aproximadamente 2,0 cm³ o alternativamente en base a un cierto número de dosificaciones recibidas de tratamiento. El tamaño del tumor se evaluó durante el experimento usando medidas con calibre. Los efectos antitumorales se determinan comparando el crecimiento del tumor en los grupos tratados con fármaco con el

crecimiento del tumor en los grupos tratados con el vehículo. Adicionalmente, los efectos del tratamiento de combinación se evaluaron comparando el crecimiento de los tumores en el grupo de animales que recibieron cisplatino más ZD6474 con el crecimiento de los tumores en los grupos en los que los animales recibieron solo
5 terapia con un único agente.

El peso estadístico se evaluó usando un análisis t de dos muestras de una cola.

Los resultados usando cisplatino (4mg/kg) y ZD6474 (25mg/kg) se muestran en la Figura 1.

10 El crecimiento de los tumores se inhibió significativamente más mediante la combinación de los dos agentes ZD6474 (25mg/kg) y cisplatino (4mg/kg) que con cisplatino solo. El efecto de la combinación era también mayor que el de ZD6474 solo.

Puede usarse un experimento análogo para ensayar la combinación de ZD6474 y un agente anti-tumor de platino con radiación ionizante.

15

REIVINDICACIONES

1. Uso de 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina o una sal del mismo farmacéuticametne aceptable y un agente
5 anti-tumor de platino en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto reductor vascular y/o antiangiogénico en un animal de sangre caliente tal como el ser humano.

2. Uso de 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina o una sal del mismo farmacéuticametne aceptable y un agente
10 anti-tumor de platino en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un afecto anti-cancerígeno en un animal de sangre caliente tal como el ser humano.

3. Uso de 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y un agente
15 anti-tumor de platino en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un afecto anti-tumoral en un animal de sangre caliente tal como el ser humano.

4. Uso de 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina o una sal del mismo farmacéuticametne aceptable y un agente
20 anti-tumor de platino en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto reductor vascular y/o antiangiogénico en un animal de sangre caliente tal como el ser humano que está siendo tratado con radiación ionizante.

25 5. Uso de 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina o una sal del mismo farmacéuticametne aceptable y un agente anti-tumor de platino en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto anti-cancerígeno en un animal de sangre caliente tal como el ser humano que está siendo tratado con radiación ionizante.

30

6. Uso de 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina o una sal del mismo farmacéuticametne aceptable y un agente anti-tumor de platino en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto anti-tumoral en un animal de sangre caliente tal como el ser humano que
35 está siendo tratado con radiación ionizante.

7. Uso según la reivindicación 2 o la reivindicación 5 en donde el cáncer es un cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC).

5 8. Uso según la reivindicación 3 o la reivindicación 6 en donde el tumor es un tumor del colon (que incluye recto), páncreas, vejiga, mama, próstata, pulmón, vulva o piel.

9. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en donde el agente anti-tumor de platino es cisplatino .

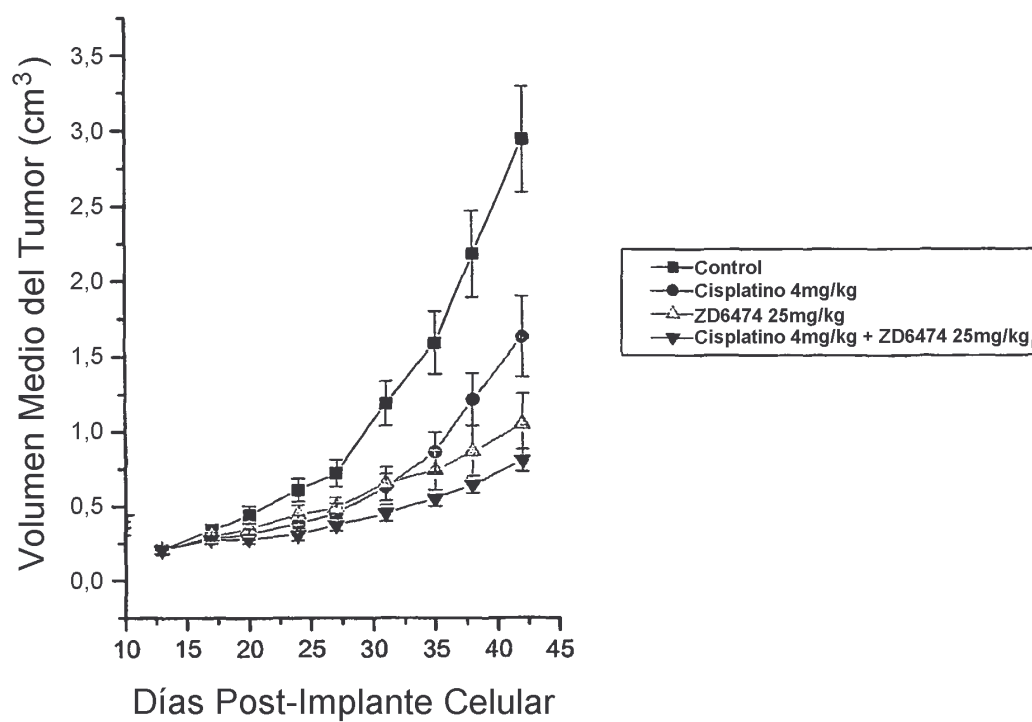
10

10. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en donde el agente anti-tumor de platino es carboplatino .

15 11. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en donde el agente anti-tumor de platino es oxaplatino .

20 12. Una composición farmacéutica que comprende 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina o una sal del mismo farmacéuticametne aceptable y un agente anti-tumor de platino en asociación con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

13. Un kit que comprende 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina o una sal del mismo farmacéuticametne aceptable, y un agente anti-tumor de platino.



Cisplatino 4mg/kg vs Cisplatino 4mg/kg + ZD6474 25mg/kg

p=0,009

ZD6474 25mg/kg vs Cisplatino 4mg/kg + ZD6474 25mg/kg

p=0,147

Figura 1