
(11) Número de Publicação: **PT 1551409 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/517 (2006.01) **A61K 31/7068**

(2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2003.10.06**

(30) Prioridade(s): **2002.10.09 GB 0223380**

(43) Data de publicação do pedido: **2005.07.13**

(45) Data e BPI da concessão: **2007.03.21**
005/2007

(73) Titular(es):

ASTRAZENECA AB
15185 SÖDERTÄLJE

SE

(72) Inventor(es):

ALAN BARGE

GB

(74) Mandatário:

PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA
RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **UTILIZAÇÃO DO DERIVADO DE QUINAZOLINA ZD6474 COMBINADO COM GEMCITABINA E, OPCIONALMENTE, RADIAÇÃO IONIZANTE NO TRATAMENTO DO CANCRO**

(57) Resumo:

RESUMO

"UTILIZAÇÃO DO DERIVADO DE QUINAZOLINA ZD6474 COMBINADO COM GEMCITABINA E, OPCIONALMENTE, RADIAÇÃO IONIZANTE NO TRATAMENTO DO CANCRO"

A presente invenção refere-se a um método para a produção de um efeito antiangiogénico e/ou redutor da permeabilidade vascular num animal de sangue quente, tal como um homem, que está, opcionalmente, a ser tratado com radiação ionizante, particularmente um método para o tratamento de um cancro, particularmente um cancro envolvendo um tumor sólido, que compreende a administração de ZD6474 em combinação com gemcitabina; a uma composição farmacêutica compreendendo ZD6474 e gemcitabina; a um produto de combinação compreendendo ZD6474 e gemcitabina para utilização num método de tratamento de um corpo humano ou animal por terapia; a um kit compreendendo ZD6474 e gemcitabina; à utilização de ZD6474 e gemcitabina na preparação de um medicamento para utilização na produção de um efeito antiangiogénico e/ou redutor da permeabilidade vascular num animal de sangue quente, tal como um homem, que está, opcionalmente, a ser tratado com radiação ionizante.

DESCRIÇÃO

"UTILIZAÇÃO DO DERIVADO DE QUINAZOLINA ZD6474 COMBINADO COM GEMCITABINA E, OPCIONALMENTE, RADIAÇÃO IONIZANTE NO TRATAMENTO DO CANCRO"

A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo ZD6474 e gemcitabina; a um kit compreendendo ZD6474 e gemcitabina; à utilização de ZD6474 e gemcitabina na preparação de um medicamento para utilização no tratamento de um cancro num animal de sangue quente, tal como um humano que está, opcionalmente, a ser tratado com radiação ionizante.

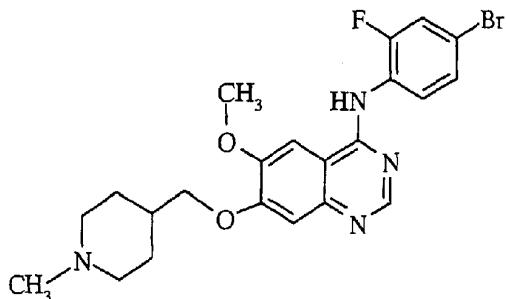
A angiogénesse normal desempenha uma função importante em vários processos, incluindo o desenvolvimento embrionário, cicatrização de feridas e vários componentes da função reprodutora feminina. A angiogénesse indesejável ou patológica têm sido associada com estados de doença incluindo retinopatia diabética, psoriase, cancro, 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). Pensa-se que a alteração da permeabilidade vascular desempenha uma função tanto em processos fisiológicos normais como patológicos (Cullinan-Bove *et al*, 1993, Endocrinology 133: 829-837; Senger *et al*, 1993, Cancer and Metastasis Reviews, 12: 303-324). Têm sido identificados vários polipéptidos com actividade de promoção do crescimento celular endotelial *in vitro* incluindo factores de crescimento básico e acídico de fibroblastos (aFGF & bFGF) e factor de crescimento endotelial

vascular (VEGF). Devido à expressão limitada dos seus receptores, a actividade do factor de crescimento de VEGF, em contraste com a dos FGFs, é relativamente específica para as células endoteliais. Dados recentes indicam que o VEGF é um estimulador da angiogénesis normal e patológica (Jakeman *et al*, 1993, *Endocrinology*, 133: 848-859; Kolch *et al*, 1995, *Breast Cancer Research and Treatment*, 36:139-155) e permeabilidade vascular (Connolly *et al*, 1989, *J. Biol. Chem.* 264:20017-20024). O antagonismo da acção do VEGF por sequestro do VEGF com anticorpo pode resultar na inibição do crescimento do tumor (Kim *et al*, 1993, *Nature* 362: 841-844).

Os receptores de tirosina cinase (RTKs) são importantes na transmissão de sinais bioquímicos através da membrana plasmática das células. Estas moléculas transmembranares consistem, caracteristicamente, num domínio de ligação ao ligando extracelular, ligado através de um segmento na membrana plasmática a um domínio de tirosina cinase intracelular. A ligação do ligando ao receptor resulta na estimulação da actividade tirosina cinase associada ao receptor que conduz à fosforilação dos resíduos de tirosina no receptor e outras moléculas intracelulares. Estas alterações na fosforilação da tirosina iniciam uma cascata de sinalização conduzindo a várias respostas celulares. Até ao momento, foram identificadas, pelo menos, dezanove sub-famílias de RTK distintas, definidas pela homologia na sequência de aminoácidos. Uma dessas sub-famílias comprehende, actualmente, o receptor da tirosina cinase do tipo fms, Flt-1, o receptor contendo o domínio de inserção da cinase, KDR (também referido como Flk-I) e outro receptor da tirosina cinase do tipo fms, Flt-4. Foi demonstrado que dois destes RTK relacionados, Flt-1 e KDR, se ligam com elevada afinidade ao VEGF (De Vries *et al*, 1992, *Science* 255: 989-991; Terman *et al*,

1992, Biochem Biophys. Res. Comm 1992, 187: 1579-1586). A ligação do VEGF a estes receptores expressos em células heterólogas tem sido associada com alterações no estado de fosforilação da tirosina de proteínas celulares e fluxos de cálcio.

Os derivados de quinazolina que são inibidores da tirosina cinase do receptor do VEGF são descritos nas Publicações dos Pedidos de Patente Internacional Nº WO 98/13354 e WO 01/32651. Nos documentos WO 98/13354 e WO 01/32651, são descritos compostos que apresentam actividade contra a tirosina cinase do receptor do VEGF (VEGF RTK), embora possuindo alguma actividade contra a tirosina cinase (EGF RTK) do receptor do factor de crescimento epidérmico (EGF). O ZD6474 é 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina:



ZD6474

O ZD6474 está incluído na ampla revelação geral do documento WO 98/13354 e é exemplificado no documento WO 01/32651. O ZD6474 é um potente inibidor da VEGF RTK e também apresenta alguma actividade contra a EGF RTK. Foi demonstrado que o ZD6474 induz uma actividade de largo espectro antitumoral

numa gama de modelos após administração oral diária (Wedge S.R., Ogilvie D.J., Dukes M. et al, Proc. Am. Assoc. Canc. Res. 2001; 42: resumo 3126).

Nos documentos WO 98/13354 e WO 01/32651 é referido que os compostos das suas invenções: "podem ser aplicados como uma terapia isolada ou pode envolver, para além de um composto da invenção, uma ou mais substâncias e/ou tratamentos. Tal tratamento conjunto pode ser alcançado por meio da administração simultânea, sequencial ou separada dos componentes individuais do tratamento".

Os documentos WO 98/13354 e WO 01/32651 prosseguem, depois, descrevendo exemplos de tal tratamento conjunto, incluindo cirurgia, radioterapia e vários tipos de agente quimioterapêutico, incluindo inibidores da função do factor de crescimento.

Em nenhuma parte nos documentos WO 98/13354 e WO 01/32651 é sugerida a combinação de um composto da invenção e gemcitabina para o tratamento de qualquer estado de doença, incluindo cancro.

Em nenhuma parte nos documentos WO 98/13354 e WO 01/32651 é sugerida a combinação específica de ZD6474 e gemcitabina.

Em nenhuma parte nos documentos WO 98/13354 e WO 01/32651 é referido que a utilização de qualquer composto dessa invenção com outros tratamentos irão produzir efeitos surpreendentemente benéficos.

É descrita uma combinação tripla de um inibidor de VEGF RTK (PTK 787), um inibidor de EGF RTK (PKI 166) e gemcitabina em

Baker *et al*, Cancer Research 62, 1996 2003, 1 de Abril, 2002. Os requerentes concluíram que uma combinação de PTK 787 com gemcitabina ou PKI 166 com gemcitabina foi benéfica, mas que a combinação tripla não produz efeitos terapêuticos aditivos.

É descrita uma combinação de gemcitabina com DC101, um anticorpo para o receptor-2 do VEGF (anticorpo anti-KDR) em Bruns *et al*, International Journal of Cancer vol 102, número 2, 2002, páginas 101-108.

O resumo por Ciardiello F. *et al*, Proc. Am. Assoc. Canc. Res. Ann. vol 43, Março de 2002, (2002-03) páginas 1080-1081, descreve a inibição do receptor do factor de crescimento epidérmico (EGFR) por ZD6474 em fibroblastos de murganho NIH-3T3 que sobre-expressam o EGFR humano e em células de cancro da mama MCF-10A ras humano. Continua descrevendo o tratamento de murganhos sem pelo com xenoenxertos de cancro do cólon GEO com uma combinação de ZD6474 e paclitaxel. Dreys J. *et al*, Proc. Am. Assoc. Canc. Res. Ann. vol 43, Março 2002, (2002-03) página 1082, descreve a utilização de imagiologia por ressonância magnética (MRI) para identificar parâmetros vasculares, como a densidade dos vasos e arquitectura microvascular, num modelo de carcinoma das células renais de murino. Wedge S. R. *et al*, Proc. Am. Assoc. Canc. Res. Ann. vol 43, Março de 2002, (2002-03) página 1081, descreve a combinação de ZD6474 e ZD6126 (N-acetylcolcinol-O-fosfato) num modelo de xenoenxerto de tumor pulmonar Calu-6 e num modelo de xenoenxerto de tumor colorectal humano LoVo.

Holden S. *et al*, Eur. Jnl. Canc. vol 37, nº suplemento 6, 2001, página S73, proporciona uma revisão preliminar de um ensaio clínico de Fase I do ZD6474 em doentes com tumores

sólidos.

Hennequin L. F et al, Jnl. Med. Chem. 45, 6, 2002, 1300-1312, descreve a relação actividade estrutura de vários inibidores VEGF RTK que incluem o ZD6474.

De um modo inesperado e surpreendente, verificou-se que em particular o composto ZD6474, utilizado em combinação com uma selecção particular da vasta descrição de terapias de combinação listadas nos documentos WO 98/13354 e WO 01/32651, nomeadamente, com gemcitabina, produz efeitos significativamente superiores que qualquer um de ZD6474 e gemcitabina utilizados isoladamente. Em particular, o ZD6474 utilizado em combinação com gemcitabina produz efeitos significativamente melhores em tumores sólidos do que qualquer um de ZD6474 e gemcitabina utilizados isoladamente.

A gemcitabina é o (INN) monocloridrato de 2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina (isómero β).

A gemcitabina é também conhecida como GemzarTM (Marca Registada de Lilly) e é um agente citotóxico. É um agente antimetabolito que provoca a inibição da síntese de ADN.

Os efeitos anticancerígeno da presente invenção incluem efeitos antitumorais, a taxa de resposta, o tempo de progressão da doença e a taxa de sobrevivência. Os efeitos antitumorais da presente invenção incluem a inibição do crescimento tumoral, atraso no crescimento tumoral, regressão tumoral, diminuição tumoral, aumento do tempo de novo crescimento tumoral após cessação do tratamento, atraso na progressão da doença. Espera-se que quando uma composição farmacêutica da presente invenção

seja administrada num animal de sangue quente, tal como um humano, com necessidade de tratamento para o cancro, com ou sem um tumor sólido, o referido tratamento produza um efeito, como determinado através, por exemplo, de um ou mais de: a extensão do efeito antitumoral, a taxa de resposta, o tempo de progressão da doença e a taxa de sobrevivência.

De acordo com a presente invenção, é proporcionada uma composição farmacêutica que compreende ZD6474 ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e gemcitabina, em associação com um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção, é proporcionado um produto de combinação compreendendo ZD6474 ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e gemcitabina, para utilização num método de tratamento de um corpo humano ou animal, por terapia.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção, é proporcionado um kit compreendendo ZD6474 ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e gemcitabina.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção, é proporcionado um kit compreendendo:

- a) ZD6474 ou um seu sal farmaceuticamente aceitável numa primeira forma de dosagem unitária;
- b) gemcitabina numa segunda forma de dosagem unitária; e
- c) recipientes para conter as referidas primeira e segunda formas de dosagem.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção, é proporcionado um kit compreendendo:

- a) ZD6474 ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, juntamente com um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável, numa primeira forma de dosagem unitária;
- b) gemcitabina, juntamente com um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável, numa segunda forma de dosagem unitária; e
- c) recipientes para conter as referidas primeira e segunda formas de dosagem.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção, é proporcionada a utilização de ZD6474 ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e gemcitabina na preparação de um medicamento para utilização no tratamento de um cancro num animal de sangue quente, tal como um humano.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção, é proporcionada a utilização de ZD6474 ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e gemcitabina na preparação de um medicamento para utilização no tratamento de um cancro, envolvendo um tumor sólido num animal de sangue quente, tal como um humano.

De acordo com outro aspecto da presente invenção, é proporcionado um tratamento de combinação terapêutica, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de ZD6474 ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, opcionalmente, em

conjunto com um excipiente ou veículo farmaceuticamente aceitável e administração simultânea, sequencial ou separada de uma quantidade eficaz de gemcitabina, em que a gemcitabina pode, opcionalmente, ser administrada juntamente com um excipiente ou veículo farmaceuticamente aceitável, a um animal de sangue quente, tal como um humano, com necessidade de tal tratamento terapêutico.

Tal tratamento terapêutico inclui um efeito antiangiogénico e/ou de permeabilidade vascular, um efeito anticancerígeno e um efeito antitumoral.

Um tratamento de combinação da presente invenção, como aqui definido, pode ser alcançado através da administração simultânea, sequencial ou separada dos componentes individuais do referido tratamento. Um tratamento de combinação como aqui definido, pode ser aplicado como uma terapia isolada ou pode envolver cirurgia ou terapia com radiação ou um agente quimioterapêutico adicional para além de um tratamento de combinação da invenção.

A cirurgia pode compreender o passo de ressecção parcial ou completa do tumor, antes, durante ou após a administração do tratamento de combinação com ZD6474 aqui descrito.

Outros agentes quimioterapêuticos para utilização opcional com um tratamento de combinação da presente invenção, incluem os descritos no documento WO 01/32651. Tal quimioterapia pode englobar cinco categorias principais de agente terapêutico:

- (i) outros agentes antiangiogénicos incluindo agentes de direcionamento vascular;

- (ii) agentes citostáticos;
- (iii) modificadores da resposta biológica (por exemplo, interferão);
- (iv) anticorpos (por exemplo, edrecolomab); e
- (v) fármacos antiproliferativos/antineoplásticos e suas combinações, como utilizadas em oncologia médica.

Um exemplo particular de um agente quimioterapêutico para utilização com um tratamento de combinação da presente invenção é um agente anticancerígeno de platina, tal como cisplatina; espera-se que tal combinação seja particularmente útil para o tratamento de cancro do pulmão e cancro da bexiga.

A administração de uma combinação tripla de ZD6474, gemcitabina e radiação ionizante pode produzir efeitos, tais como efeitos antitumorais, superiores aos alcançados com qualquer um de ZD6474, gemcitabina e radiação ionizante utilizados isoladamente, superiores aos alcançados com a combinação de ZD6474 e gemcitabina, superiores aos alcançados com a combinação de ZD6474 e radiação ionizante, superiores aos alcançados com a combinação de gemcitabina e radiação ionizante.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção, é proporcionada a utilização de ZD6474 ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e gemcitabina na preparação de um medicamento para utilização no tratamento de um cancro num animal de sangue quente, tal como um humano, que está a ser tratado com radiação ionizante.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção, é proporcionada a utilização de ZD6474 ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e gemcitabina na preparação de um medicamento para utilização no tratamento de um cancro envolvendo um tumor sólido, num animal de sangue quente, tal como um humano, que está a ser tratado com radiação ionizante.

De acordo com outro aspecto da presente invenção, é proporcionado um tratamento de combinação terapêutico, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de ZD6474 ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, opcionalmente, em conjunto com um excipiente ou veículo farmaceuticamente aceitável e a administração de uma quantidade eficaz de gemcitabina, opcionalmente, em conjunto com um excipiente ou veículo farmaceuticamente aceitável e a administração de uma quantidade eficaz de radiação ionizante a um animal de sangue quente, tal como um humano, com necessidade de tal tratamento terapêutico, em que o ZD6474, gemcitabina e radiação ionizante podem ser administrados simultaneamente, sequencialmente ou separadamente e em qualquer ordem.

Um animal de sangue quente, tal como um humano, que está a ser tratado com radiação ionizante significa um animal de sangue quente, tal como humano, que está a ser tratado com radiação ionizante antes, depois ou ao mesmo tempo que a administração de um medicamento ou tratamento de combinação compreendendo ZD6474 e gemcitabina. Por exemplo, a referida radiação ionizante pode ser administrada ao referido animal de sangue quente, tal como um humano, num período de uma semana antes até uma semana depois da administração de um medicamento ou tratamento de combinação compreendendo ZD6474 e gemcitabina. Isto significa que o ZD6474,

gemcitabina e a radiação ionizante podem ser administradas separadamente ou sequencialmente em qualquer ordem, ou podem ser administradas simultaneamente. O animal de sangue quente pode sentir o efeito de cada um de ZD6474, gemcitabina e radiação ionizante, simultaneamente.

De acordo com um aspecto da presente invenção, a radiação ionizante é administrada antes de um de ZD6474 e gemcitabina ou depois de um de ZD6474 e gemcitabina.

De acordo com um aspecto da presente invenção, a radiação ionizante é administrada antes do ZD6474 e gemcitabina ou depois do ZD6474 e gemcitabina.

De acordo com um aspecto da presente invenção, o ZD6474 é administrado, a um animal de sangue quente, antes de o animal ser tratado com radiação ionizante.

De acordo com outro aspecto da presente invenção, espera-se que o efeito do tratamento da presente invenção seja, pelo menos, equivalente, à adição dos efeitos de cada um dos componentes do referido tratamento utilizados isoladamente, isto é, de cada um de ZD6474 e gemcitabina utilizados isoladamente ou de cada um de ZD6474, gemcitabina e radiação ionizante utilizados isoladamente.

De acordo com outro aspecto da presente invenção, espera-se que o efeito do tratamento da presente invenção seja superior à adição dos efeitos de cada um dos componentes do referido tratamento utilizados isoladamente, isto é, de cada um ZD6474 e gemcitabina utilizados isoladamente ou de cada um de ZD6474, gemcitabina e radiação ionizante utilizados isoladamente.

De acordo com outro aspecto da presente invenção, espera-se que o efeito do tratamento da presente invenção seja um efeito sinergístico.

De acordo com a presente invenção, um tratamento de combinação é definido como proporcionando um efeito sinergístico se o efeito for terapeuticamente superior, como determinado através, por exemplo, da extensão de resposta, taxa de resposta, tempo de progressão da doença ou período de sobrevivência, ao alcançável ao dosear um ou outro dos componentes do tratamento de combinação na sua dose convencional. Por exemplo, o efeito do tratamento de combinação é sinergístico se o efeito foi terapeuticamente superior ao efeito alcançável com ZD6474 ou gemcitabina ou radiação ionizante isoladamente. Além disso, o efeito do tratamento de combinação é singergístico se for obtido um efeito benéfico num grupo de doentes que não reage/responde (ou responde pouco) ao ZD6474 ou gemcitabina ou radiação ionizante isoladamente. Além disso, o efeito do tratamento de combinação é definido como proporcionado um efeito sinergístico se um dos componentes for doseado na sua dose convencional e o(s) outro(s) componente(s) for(em) doseado(s) a uma dose reduzida e o efeito terapêutico, como determinado através, por exemplo, da extensão da resposta, taxa de resposta, tempo de progressão da doença ou o período de sobrevivência for equivalente ao alcançável com doseamento de quantidades convencionais dos componentes do tratamento de combinação. Em particular, "é suposto existir sinergia" se a dose convencional de ZD6474 ou gemcitabina ou radiação ionizante pode ser reduzida sem prejudicar uma ou mais da extensão da resposta, a taxa de resposta, o tempo de progressão da doença e dados de sobrevivência, em particular, sem prejudicar a duração da

resposta, mas com poucos e/ou menos efeitos secundários problemáticos, para além dos que os ocorrem quando são utilizadas doses de cada um dos componentes.

Como indicado acima, os tratamentos de combinação da presente invenção como aqui definido, são de interesse pelos seus efeitos anti-angiogénicos e/ou permeabilidade vascular. A angiogénese e/ou um aumento na permeabilidade vascular está presente em vários estados de doença, incluindo cancro (incluindo leucemina, mieloma múltiplo e linfoma), diabetes, psoriase, artrite reumatóide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatias agudas e crónicas, ateroma, restenose arterial, doenças auto-imunes, inflamação aguda, linfoedema, endometriose, hemorragia uterina disfuncional e doenças oculares com proliferação do vaso retinal, incluindo degeneração macular relacionada com o envelhecimento. Espera-se que os tratamentos de combinação da presente invenção sejam particularmente úteis na profilaxia e tratamento de doenças, tais como cancro e sarcoma de Kaposi. Em particular, espera-se que tais tratamentos de combinação da invenção atrasem, de um modo vantajoso, o crescimento de tumores sólidos primários e recorrentes de, por exemplo, cólon, pâncreas, bexiga, mama, próstata, pulmões e pele. Mais especialmente, espera-se que os tratamentos de combinação da presente invenção atrasem, de um modo vantajoso, o crescimento de tumores no cancro do pâncreas e cancro dos pulmões, por exemplo, mesotelioma e cancro do pulmão das células não pequenas (NSCLC). Mais particularmente, espera-se que tais tratamentos de combinação da invenção inibam qualquer forma de cancro associada com o VEGF, incluindo leucemia, mieloma múltiplo e linfoma e também inibam, por exemplo, o crescimento dos tumores sólidos primários e recorrentes que estão associados com o VEGF, especialmente, os tumores que estão

significativamente dependentes do VEGF para o seu crescimento e disseminação, incluído, por exemplo, certos tumores do cólon, pâncreas, bexiga, mama, próstata, pulmões, vulva e pele, particularmente, NSCLC.

Noutro aspecto da presente invenção, espera-se que o ZD6474 e a gemcitabina, opcionalmente, com radiação ionizante inibam o crescimento desses tumores sólidos primários e recorrentes que estão associados com o VEGF, especialmente, aqueles que estão significativamente dependentes do VEGF para o seu crescimento e disseminação.

Noutro aspecto da presente invenção, espera-se que o ZD6474 e a gemcitabina, opcionalmente, com radiação ionizante inibam o crescimento desses tumores sólidos primários e recorrentes que estão associados com o VEGF e EGF, especialmente, os tumores que estão significativamente dependentes do VEGF e EGF para o seu crescimento e disseminação.

As composições aqui descritas podem estar numa forma adequada para administração oral, por exemplo, como um comprimido ou cápsula, para administração nasal ou administração por inalação, por exemplo, como um pó ou solução, para injecção parentérica (incluindo intravenosa, subcutânea, intramuscular, intravascular ou infusão), por exemplo, como uma solução, suspensão ou emulsão estéril, para administração tópica, por exemplo, como um unguento ou creme, para administração rectal, por exemplo, como um supositório ou a via de administração pode ser através de injecção directa no tumor ou por distribuição regional ou por distribuição local. Noutras formas de realização da presente invenção, o ZD6474 do tratamento de combinação pode ser distribuído endoscopicamente, intratraquealmente,

intralesionalmente, percutaneamente ou intratumoralmente. De um modo preferido, o ZD6474 é administrado oralmente. Em geral, as composições aqui descritas podem ser preparadas de um modo convencional, utilizando excipientes convencionais. As composições da presente invenção são apresentadas, de um modo vantajoso, na forma de dosagem unitária.

O ZD6474 será, normalmente, administrado a um animal de sangue quente numa dose unitária dentro da gama de 10-500 mg por metro quadrado de área corporal do animal, por exemplo, aproximadamente, 0,3-15 mg/kg num humano. É considerada uma dose unitária na gama de, por exemplo, 0,3-15 mg/kg, de um modo preferido, 0,5-5 mg/kg e esta é normalmente uma dose terapeuticamente eficaz. Uma forma de dosagem unitária, tal como um comprimido ou cápsula irá, normalmente, conter, por exemplo, 25-500 mg de ingrediente activo. De um modo preferido, é empregue uma dose diária na gama de 0,5-5 mg/kg.

A gemcitabina pode ser administrada de acordo com a prática clínica conhecida. Por exemplo, no NSCLC, a dose recomendada de gemcitabina é de 1000 mg/m², administrada durante 30 minutos de infusão intravenosa. Esta pode ser repetida semanalmente durante três semanas, seguida por uma semana de período de descanso. Este ciclo de quatro semanas pode, depois, ser repetido. Pode ser necessária a redução da dosagem caso o doente sinta toxicidade excessiva. No cancro do pâncreas, a dose recomendada de gemcitabina é de 1000 mg/m², administrada durante 30 minutos de infusão intravenosa. Esta pode ser repetida semanalmente durante sete semanas, seguida por uma semana de descanso. Os ciclos subsequentes podem consistir de injecções semanais durante três semanas consecutivas de quatro em quatro semanas. Pode ser necessária a redução da dosagem caso o doente sinta

toxicidade excessiva.

As dosagens e calendários podem variar de acordo com o estado de doença particular e a condição global do doente. As dosagens e calendários também podem variar se, para além de um tratamento de combinação da presente invenção, for utilizado um ou mais agentes quimioterapêuticos. A calendarização pode ser determinada pelo profissional que está a tratar de qualquer doente em particular.

A radioterapia pode ser administrada de acordo com as práticas conhecidas em radioterapia clínica. As dosagens de radiação ionizante serão as conhecidas para utilização em radioterapia clínica. A terapia por radiação utilizada irá incluir, por exemplo, a utilização de raios γ , raios X e/ou a distribuição directa de radiação de isótopos radioactivos. Na presente invenção estão também incluídas outras formas de factores de danos no ADN, tais como micro-ondas e irradiação com UV. Por exemplo, os raios X podem ser doseados em doses diárias de 1,8-2,0 Gy, 5 dias por semana, durante 5-6 semanas. Normalmente, uma dose fraccionada total estará na gama de 45-60 Gy. Podem ser administradas doses superiores isoladas, por exemplo, 5-10 Gy como parte no decorrer da radioterapia. As doses isoladas podem ser administradas intraoperativamente. Pode ser utilizada radioterapia hiperfraccionada, através da qual são administradas, regularmente, pequenas doses de raios X ao longo de um período de tempo, por exemplo, 0,1 Gy por hora ao longo de vários dias. As gamas de dosagem para isótopos radioactivos variam muito e dependem do tempo de meia vida do isótopo, força e tipo de radiação emitida e da absorção pelas células.

Como indicado acima, o tamanho da dose de cada terapia que

é necessário para o tratamento terapêutico ou profilático de um estado de doença em particular será, necessariamente, variado dependendo do hospedeiro tratado, vida de administração e gravidade da doença a ser tratada. Consequentemente, a dosagem óptima pode ser determinada pelo profissional que está a tratar qualquer doente em particular. Por exemplo, pode ser necessário ou desejável reduzir as doses mencionadas acima dos componentes dos tratamentos de combinação, de modo a reduzir a toxicidade.

A presente invenção refere-se a combinações de gemcitabina com ZD6474 ou com um sal de ZD6474.

Os sais de ZD6474 para utilização em composições farmacêuticas serão sais farmaceuticamente aceitáveis, mas outros sais podem ser úteis na produção de ZD6474 e seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Tais sais podem ser formados com uma base inorgânica ou orgânica, que proporciona um catião farmaceuticamente aceitável. Tais sais com bases inorgânicas ou orgânicas, incluem, por exemplo, um sal de metal alcalino, tal como sal de sódio ou potássio, um sal de metal alcalino-terroso, tal como sal de cálcio ou magnésio, um sal de amónio ou, por exemplo, um sal com metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina ou tris-(2-hidroxietil)amina.

O ZD6474 pode ser sintetizado de acordo com qualquer um dos processos conhecidos para preparar o ZD6474. Por exemplo, o ZD6474 pode ser preparado de acordo com qualquer um dos processos descritos no documento WO 01/32651; por exemplo, aqueles descritos nos Exemplos 2(a), 2(b) e 2(c) do documento WO 01/32651.

A gemcitabina está comercialmente disponível.

Podem ser utilizados os seguintes testes para demonstrar a actividade do ZD6474 em combinação com a gemcitabina.

Modelo para investigar os efeitos da terapia com ZD6474 e gemcitabina no crescimento e metástases de tumor pancreático primário crescendo ortotopicamente em murganhos sem pelo

Murganhos sem pelo (n =10 por grupo) foram injectados com 1×10^6 células de cancro do pâncreas humano L3.6pl no pâncreas. Os murganhos receberam um dos seguintes regimes de tratamento, 8 dias após a injecção do tumor:

Grupo 1 - grupo de controlo recebeu solução salina por aplicação oral diária;

Grupo 2 - uma dose diária isolada de ZD6474 (50 mg/kg por sonda gástrica);

Grupo 3 - gemcitabina duas vezes por semana (no dia 2 e 5 de cada semana de tratamento) (100 mg/kg por injecção intraperitoneal (i.p.));

Grupo 4 - uma dose diária isolada de ZD6474 (50 mg/kg por sonda gástrica) e gemcitabina duas vezes por semana (no dia 2 e 5 de cada semana de tratamento) (GEM: 100 mg/kg i.p.).

Os animais foram sacrificados 32 dias após a injecção das células tumorais.

Foi avaliada a incidência de tumores pancreáticos,

metástases no fígado, metástases nos nódulos linfáticos e carcinose peritoneal. Foi medido o peso do tumor pancreático primário. Todos os nódulos linfáticos e nódulos hepáticos dilatados macroscopicamente foram confirmados por histopatologia (coloração H&E).

Os resultados são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1

Grupo de Terapia	Incidência no Pâncreas	Met. no Fígado	Met. nos LN	Carcinose Peritoneal	Peso Médio do Tumor +/- desv. padrão	Peso Corporal Médio +/- desv. padrão
Controlo	10/10	6/10	10/10	3/10	mg 1231 +/- 290	g 21,4 +/- 2,2
ZD6474	10/10	1/10	3/10	1/10	541 +/- 201	19,2 +/- 2,9
Gemcitabina	9/9	4/9	9/9	3/9	836 +/- 291	21,7 +/- 2,1
ZD6474 + Gemcitabina	5/5	0/5	1/5	0/5	308 +/- 129	19,3 +/- 3,4

Em comparação com o peso médio dos tumores de controlo (1231 mg), os tumores nos animais tratados atingiram um peso médio de 836 mg (gemcitabina), 541 mg (ZD6474) e 308 mg (gemcitabina + ZD6474). Verificaram-se metástases no fígado em 6/10 nos animais de controlo e 4/9 nos animais tratados com gemcitabina, mas apenas 1/10 e 0/5 dos animais tratados com ZD6474 ou tratamento de combinação apresentaram metástases no fígado, respectivamente. Verificaram-se metástases nos nódulos linfáticos em 10/10 dos animais de controlo e 9/9 dos animais tratados com gemcitabina, mas apenas 3/10 e 1/5 dos animais tratados com ZD6474 ou tratamento de combinação apresentaram metástases nos nódulos linfáticos, respectivamente.

Lisboa, 7 de Maio de 2007

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de ZD6474 ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e gemcitabina na preparação de um medicamento para utilização no tratamento de um cancro num animal de sangue quente, tal como um humano.
2. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o cancro envolve um tumor sólido.
3. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o cancro é um cancro do pâncreas.
4. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o cancro é um cancro dos pulmões.
5. Utilização de ZD6474 ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e gemcitabina na preparação de um medicamento para utilização no tratamento de um cancro num animal de sangue quente, tal como um humano, que está a ser tratado com radiação ionizante.
6. Utilização de acordo com a reivindicação 5, em que o cancro envolve um tumor sólido.
7. Utilização de acordo com a reivindicação 5, em que o cancro é um cancro do pâncreas.
8. Utilização de acordo com a reivindicação 5, em que o cancro é um cancro dos pulmões.

9. Composição farmacêutica que compreende ZD6474 ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e gemcitabina, em associação com um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável.
10. Kit compreendendo ZD6474 ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e gemcitabina.

Lisboa, 7 de Maio de 2007