



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 880**

51 Int. Cl.:
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06820566 .5**
96 Fecha de presentación : **19.12.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1971338**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.09.2008**

54 Título: **Combinación de ZD6474 y pemetrexed.**

30 Prioridad: **22.12.2005 GB 0526121**
31.05.2006 GB 0610706

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.06.2011

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

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

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 360 880 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

Combinación de ZD6474 y de pemetrexed.

La presente invención se refiere al tratamiento de un cáncer, particularmente un cáncer que implica un tumor sólido, mediante la administración de ZD6474 en politerapia con pemetrexed; a una composición farmacéutica que comprende ZD6474 y pemetrexed; a un producto politerápico que comprende ZD6474 y pemetrexed para usar en un tratamiento de un cuerpo humano o animal mediante terapia; a un kit que comprende ZD6474 y pemetrexed; al uso de ZD6474 y pemetrexed para fabricar un medicamento para uso en la producción de un efecto anticancerígeno en un animal de sangre caliente, tal como un humano, que se trata opcionalmente con radiación ionizante.

La angiogénesis normal tiene una función importante 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 (Fan et al, 1995, *Trends Pharmacol. Sci.* 16: 57-66; Folkman, 1.995, *Nature Medicine* 1: 27-31). Se cree que la alteración de la permeabilidad vascular es importante tanto en los procesos fisiológicos normales como en los 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 crecimiento celular endotelial *in vitro*, que incluyen factores de crecimiento de fibroblastos ácido y básico (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 FGF, es relativamente específica de las células endoteliales. Los resultados recientes indican que el VEGF es 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: 19:-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 crecimiento tumoral (Kim et al, 1993, *Nature* 362: 841-844).

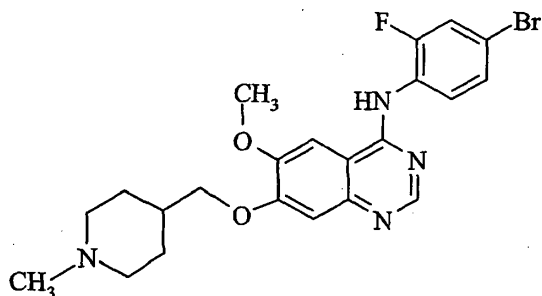
Las tirosina cinasas receptoras (RTK, por sus siglas en inglés) son importantes para la transmisión de señales bioquímicas a través de la membrana plasmática de las células. Estas moléculas transmembranarias consisten de manera característica en un dominio extracelular de unión al ligando conectado mediante un segmento en la 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 serie de respuestas celulares. Hasta la fecha, se han identificado al menos diecinueve subfamilias distintas de RTK, definidas por la homología de la secuencia 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 otra tirosina cinasa receptora 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., 1.992, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1.992, 187: 1579-1586). La fijación del 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 citocina induce un fenotipo de crecimiento vascular rápido al inducir la proliferación de células endoteliales, la expresión y migración de proteasas, 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., Hasty, K.A., y Charles, S.T., *Microvasc. Res.*, 55: 29-42, 1998; Pepper, M.S., Montesano, R., Mandroita, S.J., Orci, L. y Vassalli, J.D., *Enzyme Protein*, 49: 138-162, 1996.). Además, el VEGF induce una permeabilidad vascular significativa (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 solo del KDR es suficiente para promover todas las respuestas fenotípicas principales al VEGF, que incluyen la proliferación, la migración y la supervivencia de las células endoteliales, y la inducción de la permeabilidad vascular (Meyer, M., Clauss, M., Lepple-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 del VEGF en las publicaciones de las solicitudes de patente internacional n.º WO 98/13354 y WO 01/32651. En las patentes internacionales WO 98/13354 y WO 01/32651 se describen compuestos que poseen actividad contra la tirosina cinasa receptora del VEGF (VEGF RTK, por su nombre en inglés) que poseen al mismo tiempo alguna actividad contra la tirosina cinasa receptora del factor de crecimiento epidérmico (EGF, por su nombre en inglés) (EGF RTK,

por su nombre en inglés). El ZD6474 es 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina:



ZD6474

- 5 El ZD6474 también se conoce como vandetanib y como ZACTIMA™ (marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca).

El ZD6474 cae dentro de la amplia descripción general de la patente internacional WO 98/13354 y se ejemplifica en la patente internacional WO 01/32651. El ZD6474 es un inhibidor potente del VEGF RTK y tiene también alguna actividad contra el EGF RTK. Se ha demostrado que el ZD6474 desencadena una actividad antitumoral de amplio espectro en un abanico de modelos después de la administración oral una vez al día (Wedge SR, Ogilvie DJ, Dukes M, et al. «ZD6474 inhibits vascular endothelial growth factor signaling, angiogenesis, and tumour growth following oral administration», *Cancer Res.* 2002;62:4645-4655).

En las patentes internacionales WO 98/13354 y WO 01/32651 se afirma que los compuestos de sus invenciones: «se pueden aplicar como una monoterapia o pueden implicar, además de un compuesto de la invención, una o más sustancias y/o tratamientos adicionales. Tal tratamiento conjunto puede conseguirse mediante la administración simultánea, secuencial o independiente de los componentes individuales del tratamiento».

Las patentes internacionales WO 98/13354 y WO 01/32651 continúan con la descripción de ejemplos de tal tratamiento conjunto que incluye cirugía, radioterapia y diversos tipos de quimioterápicos.

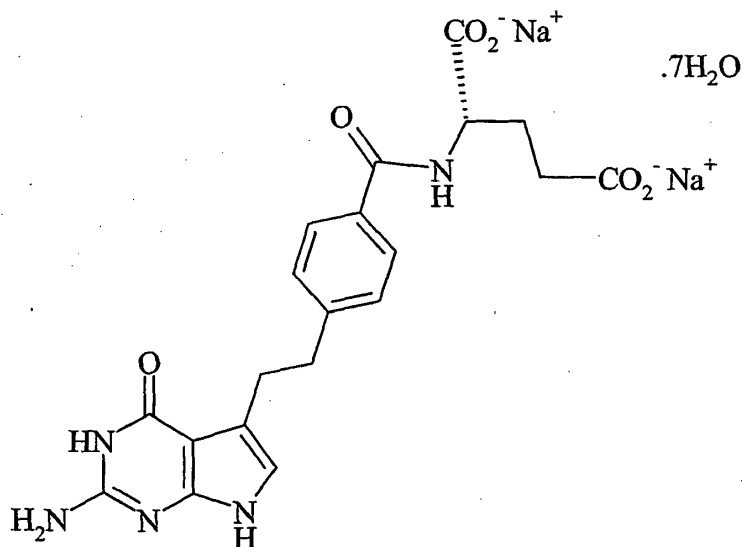
En ninguna parte de las patentes internacionales WO 98/13354 ni WO 01/32651 se sugiere la combinación de un compuesto de la invención y pemetrexed para el tratamiento de algún estado patológico, incluido el cáncer.

En ninguna parte de las patentes internacionales WO 98/13354 ni WO 01/32651 se sugiere la combinación específica de ZD6474 y pemetrexed.

En ninguna parte de las patentes internacionales WO 98/13354 ni WO 01/32651 se especifica que el uso de algún compuesto de dichas invenciones con otros tratamientos producirá efectos beneficiosos sorprendentes.

- 25 El pemetrexed se utiliza con frecuencia como pemetrexed disódico heptahidratado, que tiene el siguiente nombre químico:

Sal disódica del ácido *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-*L*-glutámico heptahidratado. La fórmula estructural es la siguiente:



El pemetrexed también se conoce como ALIMTA™ (marca registrada de Lilly) y es un agente antifolato anticancerígeno que interrumpe los procesos metabólicos dependientes de folato implicados en la replicación celular.

- 5 Los efectos anticancerígenos de la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, los efectos antitumorales, la tasa de respuesta, el tiempo para la progresión de la enfermedad y la tasa de supervivencia. Los efectos antitumorales de la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, la inhibición del crecimiento tumoral, el retraso del crecimiento tumoral, la regresión del tumor, la reducción del tumor, el aumento del tiempo para que el tumor vuelva a crecer después de detener el tratamiento, y el entrecimiento de la progresión de la enfermedad. Se
- 10 espera que cuando una politerapia de la presente invención se administre a un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, que necesite un tratamiento contra el cáncer, dicha politerapia producirá un efecto, que se mide, por ejemplo, mediante uno o más entre: 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.
- 15 Un método para la producción de un efecto antiangiogénico y/o reductor de la permeabilidad vascular en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, puede comprender la administración a dicho animal de una cantidad eficaz de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de pemetrexed.
- 20 Un método para el tratamiento de un cáncer en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, puede comprender la administración a dicho animal de una cantidad eficaz de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de pemetrexed.
- Un método para el tratamiento de un cáncer que implica un tumor sólido en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, puede comprender la administración a dicho animal de una cantidad eficaz de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de pemetrexed.
- 25 Un método para el tratamiento de un mesotelioma pleural maligno en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, puede comprender la administración a dicho animal de una cantidad eficaz de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de pemetrexed.
- 30 Un método para el tratamiento de un cáncer de pulmón no microcítico (CPNMC) en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, puede comprender la administración a dicho animal de una cantidad eficaz de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de pemetrexed.
- 35 Un método para el tratamiento de un cáncer de pulmón microcítico (CPMC) en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, puede comprender la administración a dicho animal de una cantidad eficaz de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de pemetrexed.
- Un método para la producción de un efecto reductor de la permeabilidad vascular y/o antiangiogénico en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, puede comprender la administración a dicho animal de una cantidad eficaz de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, antes de, después de, o a la vez que, una

cantidad eficaz de pemetrexed, en el que ZD6474 y pemetrexed pueden cada uno administrarse opcionalmente junto a un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Un método para el tratamiento de un cáncer en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, puede comprender la administración a dicho animal de una cantidad eficaz de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de pemetrexed; en el que ZD6474 y pemetrexed pueden cada uno administrarse opcionalmente junto a un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 Un método para el tratamiento de un cáncer que implica un tumor sólido en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, puede comprender la administración a dicho animal de una cantidad eficaz de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de pemetrexed; en el que ZD6474 y pemetrexed pueden cada uno administrarse opcionalmente junto a un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 Un método para el tratamiento de un mesotelioma pleural maligno en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, puede comprender la administración a dicho animal de una cantidad eficaz de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de pemetrexed; en el que ZD6474 y pemetrexed pueden cada uno administrarse opcionalmente junto a un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 Un método para el tratamiento de un cáncer de pulmón no microcítico (CPNMC) en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, puede comprender la administración a dicho animal de una cantidad eficaz de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de pemetrexed; en el que ZD6474 y pemetrexed pueden cada uno administrarse opcionalmente junto a un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 Un método para el tratamiento de un cáncer de pulmón microcítico (CPMC) en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, puede comprender la administración a dicho animal de una cantidad eficaz de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de pemetrexed; en el que ZD6474 y pemetrexed pueden cada uno administrarse opcionalmente junto a un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

30 De acuerdo con un aspecto de la invención, se da a conocer una composición farmacéutica que comprende ZD6474, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y pemetrexed en asociación con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se da a conocer un producto politerápico que comprende ZD6474, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y pemetrexed, para usar en un método de tratamiento de un cuerpo humano o animal mediante terapia.

35 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se da a conocer un kit que comprende ZD6474, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y pemetrexed.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se da a conocer un kit que comprende:

1. a) ZD6474 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable en una primera forma de dosificación unitaria;
2. b) pemetrexed en una segunda forma de dosificación unitaria; y
3. c) medios de envasado para contener dichas primera y segunda formas de dosificación.

40 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se da a conocer un kit que comprende:

1. a) ZD6474 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, junto a un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de dosificación unitaria;
2. b) pemetrexed junto a un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en una segunda forma de dosificación unitaria; y
- 45 3. c) medios de envasado para contener dichas primera y segunda formas de dosificación.

Se puede dar a conocer el uso de ZD6474, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de pemetrexed en la fabricación de un medicamento para el 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.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se da a conocer el uso de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de pemetrexed 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.

5 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se da a conocer el uso de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de pemetrexed en la fabricación de un medicamento para usar en la producción de efectos antitumorales en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

10 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se da a conocer el uso de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de pemetrexed 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, en el que el cáncer es un mesotelioma pleural maligno.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se da a conocer el uso de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de pemetrexed 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, en el que el tumor es un mesotelioma pleural maligno.

15 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se da a conocer el uso de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de pemetrexed en la fabricación de un medicamento para usar en la producción de efectos anticancerígenos en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, en el que el cáncer es un cáncer de pulmón no microcítico (CPNMC).

20 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se da a conocer el uso de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de pemetrexed 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, en el que el tumor es un tumor de pulmón no microcítico.

25 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se da a conocer el uso de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de pemetrexed 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, en el que el cáncer es un cáncer de pulmón microcítico (CPMC).

30 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se da a conocer el uso de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de pemetrexed 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, en el que el tumor es un tumor de pulmón microcítico.

35 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se da a conocer un tratamiento politerápico que comprende la administración de una cantidad eficaz de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente junto a un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, y la administración simultánea, secuencial o independiente de una cantidad eficaz de pemetrexed; en el que el pemetrexed puede administrarse opcionalmente junto a un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable; a un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, que necesite tal tratamiento terapéutico.

Tal tratamiento terapéutico incluye un efecto anticancerígeno y un efecto antitumoral.

40 Una politerapia de la presente invención como la definida en la presente memoria se puede lograr por medio de la administración simultánea, secuencial o independiente de los componentes individuales de dichos tratamientos. Una politerapia como la definida en la presente memoria se puede aplicar como una terapia única o puede implicar cirugía o radioterapia o un quimioterápico adicional, además de un tratamiento politerápico 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 politerápico con ZD6474 descrito en la presente memoria.

45 Otros agentes quimioterápicos para uso opcional con un tratamiento politerápico de la presente invención incluyen los descritos en la solicitud de patente internacional 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;

5 (vii) métodos de terapia génica; y

(ix) métodos de inmunoterapia.

10 Ejemplos particulares de quimioterápicos para uso con una politerapia de la presente invención son raltitrexed, etopósido, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, gemcitabina, irinotecán (CPT-11), 5-fluorouracilo (5-FU, (incluida capecitabina)), doxorubicina, ciclofosfamida, temozolomida e hidroxiurea. Se espera que tales combinaciones sean particularmente útiles para el tratamiento del cáncer de pulmón, cabeza y cuello, cerebro, colon, recto, esófago, estómago, cérvix, ovario, piel, mama, vejiga, próstata, páncreas y que incluye las neoplasias hemáticas. Se espera que tales combinaciones sean más particularmente útiles para el tratamiento del cáncer de páncreas, del cáncer colorrectal, del mesotelioma pleural maligno, del cáncer de pulmón no microcítico (CPNMC), del cáncer de mama y del cáncer de vejiga.

15 La administración de una politerapia triple de ZD6474, pemetrexed y radiación ionizante puede producir efectos, tales como efectos antitumorales, mayores que los conseguidos con ZD6474, pemetrexed y radiaciones ionizantes usados por separado, mayores que los conseguidos con la politerapia de ZD6474 y pemetrexed, mayores que los conseguidos con la politerapia de ZD6474 y radiación ionizante, y mayores que los conseguidos con la combinación de pemetrexed y radiación ionizante.

20 Un método para la producción de un efecto antiangiogénico y/o reductor de la permeabilidad vascular en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, puede comprender la administración a dicho animal de una cantidad eficaz de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de pemetrexed y antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de radiación ionizante.

25 Un método para el tratamiento de un cáncer en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, puede comprender la administración a dicho animal de una cantidad eficaz de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de pemetrexed y antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de radiación ionizante.

30 Un método para el tratamiento de un cáncer que implica un tumor sólido en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, puede comprender la administración a dicho animal de una cantidad eficaz de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de pemetrexed y antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de radiación ionizante.

35 Un método para el tratamiento del mesotelioma pleural maligno en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, puede comprender la administración a dicho animal de una cantidad eficaz de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de pemetrexed y antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de radiación ionizante.

Un método para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNMC) en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, puede comprender la administración a dicho animal de una cantidad eficaz de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de pemetrexed y antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de radiación ionizante.

40 Un método para el tratamiento del cáncer de pulmón microcítico (CPMC) en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, puede comprender la administración a dicho animal de una cantidad eficaz de ZD6474 o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de pemetrexed y antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de radiación ionizante.

45 Un método para la producción de un efecto antiangiogénico y/o reductor de la permeabilidad vascular en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, puede comprender la administración a dicho animal de una cantidad eficaz de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de pemetrexed y antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de radiación ionizante, en el que ZD6474 y pemetrexed pueden cada uno administrarse opcionalmente junto a un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 Un método para el tratamiento de un cáncer en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, puede comprender la administración a dicho animal de una cantidad eficaz de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de pemetrexed y antes de, después

de, o a la vez que, una cantidad eficaz de radiación ionizante, en el que ZD6474 y pemetrexed pueden cada uno administrarse opcionalmente junto a un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Un método para el tratamiento de un cáncer que implica un tumor sólido en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, puede comprender la administración a dicho animal de una cantidad eficaz de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de pemetrexed y antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de radiación ionizante, en el que ZD6474 y pemetrexed pueden cada uno administrarse opcionalmente junto a un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Un método para el tratamiento del mesotelioma pleural maligno en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, puede comprender la administración a dicho animal de una cantidad eficaz de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de pemetrexed y antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de radiación ionizante, en el que ZD6474 y pemetrexed pueden cada uno administrarse opcionalmente junto a un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Un método para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNMC) en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, puede comprender la administración a dicho animal de una cantidad eficaz de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de pemetrexed y antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de radiación ionizante, en el que ZD6474 y pemetrexed pueden cada uno administrarse opcionalmente junto a un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 Un método para el tratamiento del cáncer de pulmón microcítico (CPMC) en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, puede comprender la administración a dicho animal de una cantidad eficaz de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de pemetrexed y antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de radiación ionizante, en el que ZD6474 y pemetrexed pueden cada uno administrarse opcionalmente junto a un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 Se puede dar a conocer el uso de ZD6474, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de pemetrexed en la fabricación de un medicamento para el 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, que está siendo tratado con radiación ionizante.

30 De acuerdo con la presente invención, se da a conocer el uso de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de pemetrexed 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.

35 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se da a conocer el uso de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de pemetrexed 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.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se da a conocer el uso de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de pemetrexed 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, en el que el cáncer es mesotelioma pleural maligno.

40 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se da a conocer el uso de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de pemetrexed 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, en el que el tumor es mesotelioma pleural maligno.

45 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se da a conocer el uso de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de pemetrexed 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, en el que el cáncer es cáncer de pulmón no microcítico (CPNMC).

50 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se da a conocer el uso de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de pemetrexed 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, en el que el tumor es un tumor de pulmón no microcítico.

55 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se da a conocer el uso de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de pemetrexed 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, en el que el cáncer es cáncer de pulmón microcítico (CPMC).

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se da a conocer el uso de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de pemetrexed 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, en el que el tumor es un tumor de pulmón microcítico.

- 5 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se da a conocer un tratamiento politerápico que comprende la administración de una cantidad eficaz de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente junto a un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y la administración de una cantidad eficaz de pemetrexed, opcionalmente junto a un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable y la administración de una cantidad eficaz de radiación ionizante a un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, que necesite tal tratamiento terapéutico, en el que ZD6474, pemetrexed y la radiación ionizante pueden administrarse a la vez, secuencialmente o por separado y en cualquier orden.

15 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 se trata con radiación ionizante antes de, después de, o al mismo tiempo que, la administración de un medicamento o tratamiento politerápico que comprende ZD6474 y pemetrexed. Por ejemplo, dicha radiación ionizante se puede dar a dicho animal de sangre caliente, tal como un ser humano, dentro del plazo de una semana antes de una semana después de la administración de un medicamento o politerapia que comprende ZD6474 y pemetrexed. Esto significa que ZD6474, pemetrexed y la radiación ionizante se pueden administrar por separado o secuencialmente en cualquier orden, o se pueden administrar simultáneamente. El animal de sangre caliente puede experimentar el efecto de cada uno de ZD6474, pemetrexed y radiación simultáneamente.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, la radiación ionizante se administra antes de administrar ZD6474 o bien pemetrexed, o después de administrar ZD6474 o bien pemetrexed.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, la radiación ionizante se administra antes que ZD6474 y que pemetrexed, o después de ZD6474 y de pemetrexed.

- 25 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, el ZD6474 se administra a un animal de sangre caliente después de que el animal haya sido tratado con radiación ionizante.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se espera que el efecto de una politerapia de la presente invención sea al menos equivalente a la adición de los efectos de cada uno de los componentes de dicho tratamiento usados por separado, esto es, que cada uno, entre ZD6474 y pemetrexed, usado en monoterapia o que cada uno, entre ZD6474, pemetrexed y radiación ionizante, usado en monoterapia.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se espera que el efecto de una politerapia de la presente invención sea mayor que la adición de los efectos de cada uno de los componentes de dicho tratamiento utilizados por separado, esto es, que cada uno, entre ZD6474 y pemetrexed, usado en monoterapia o que cada uno, entre ZD6474, pemetrexed y radiación ionizante, usado en monoterapia.

- 35 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se espera que el efecto de una politerapia de la presente invención tenga un efecto sinérgico.

De acuerdo con la presente invención, se define que una politerapia es la que da lugar a un efecto sinérgico si el efecto es terapéuticamente superior, que el medido, por ejemplo, por la duración 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 de la politerapia a su dosis convencional. Por ejemplo, el efecto de la politerapia es sinérgico si el efecto es terapéuticamente superior al efecto que se puede lograr con ZD6474 o pemetrexed o radiación ionizante por separado. Además, el efecto de la politerapia es sinérgico si se obtiene un efecto beneficioso en un grupo de pacientes que no responde (o responde escasamente) a ZD6474 o pemetrexed o radiación ionizante por separado. Adicionalmente, el efecto de la politerapia se define por conseguir un efecto sinérgico si uno de los componentes se dosifica a su dosis convencional y el otro o los otros componentes se dosifican a una dosis reducida y el efecto terapéutico, medido, por ejemplo, por la duración de la respuesta, la tasa de respuesta, el tiempo para la progresión de la enfermedad o el período de supervivencia, es equivalente al que se puede lograr tras la dosificación de cantidades convencionales de los componentes del tratamiento politerápico. En particular, se estima que existe sinergia si la dosis convencional de ZD6474 o de pemetrexed o de radiación ionizante se puede reducir sin detrimento para una o más entre la duración de la respuesta, la tasa de respuesta, el tiempo para la progresión de la enfermedad o los datos de supervivencia, en particular sin detrimento para la duración de la respuesta, pero con efectos secundarios menores y/o menos problemáticos que los que se producen cuando se usan dosis convencionales de cada componente.

55 Como se afirmó anteriormente, las politerapias de la presente invención tal y como se definen 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 está presente en una amplia gama de enfermedades que incluyen cáncer (entre ellos leucemia, mieloma múltiple y linfoma), diabetes, psoriasis, artritis reumatoide,

sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, reestenosis arterial, enfermedades autoinmunitarias, inflamación aguda, asma, linfedema, endometriosis, sangrado uterino disfuncional y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinianos que incluyen la degeneración macular relacionada con la edad.

5 Se espera que las politerapias 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 tales politerapias de la invención enlentezcan de forma ventajosa el crecimiento de tumores sólidos primarios y recurrentes, por ejemplo, de colon, páncreas, cerebro, vejiga, ovario, mama, próstata, pulmón y piel. Las politerapias de la presente invención se espera que retrasen ventajosamente el crecimiento de los tumores en el cáncer de páncreas, cáncer de vejiga, 10 cáncer de ovario, cáncer de mama y cáncer de pulmón, incluidos el mesotelioma pleural maligno, el cáncer de pulmón microcítico (CPMC) y el cáncer de pulmón no microcítico (CPNMC). Más particularmente, se espera que tales politerapias de la invención inhiban cualquier forma de cáncer asociado al VEGF, entre ellos leucemia, mieloma múltiple y linfoma, y también, por ejemplo, inhiban el crecimiento de los tumores sólidos primarios y recurrentes que están asociados al VEGF, especialmente los tumores que son significativamente dependientes del VEGF para su crecimiento y diseminación, que incluyen, por ejemplo, ciertos tumores de colon (incluido el recto), de páncreas, de 15 cerebro, de vejiga, de ovario, de mama, de próstata, de pulmón, de vulva, de piel y los particularmente mesotelioma pleural maligno y CPNMC. Más especialmente se espera que las politerapias de la presente invención retrasen ventajosamente el crecimiento de los tumores en el mesotelioma pleural maligno. Más especialmente, se espera que las politerapias de la presente invención enlentezcan ventajosamente el crecimiento de los tumores en el cáncer de pulmón no microcítico (CPNMC).

20 En otro aspecto de la presente invención, se espera que ZD6474 y pemetrexed, opcionalmente con radiación ionizante, inhiban el crecimiento de los tumores sólidos primarios y recurrentes que están asociados al VEGF, especialmente los tumores que son significativamente dependientes del VEGF para su crecimiento y diseminación.

En otro aspecto de la presente invención, se espera que ZD6474 y pemetrexed, opcionalmente con radiación ionizante, inhiban el crecimiento de los tumores sólidos primarios y recurrentes que están asociados tanto al VEGF 25 como al EGF, especialmente los tumores que son significativamente dependientes del VEGF y del EGF para su crecimiento y diseminación.

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 30 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 de la politerapia puede administrarse por vía endoscópica, intratraqueal, intralesional, percutánea, intravenosa, subcutánea, intraperitoneal o intratumoral. 35 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 a 500 mg/m² de área corporal del animal, por ejemplo aproximadamente de 0,3 a 15 mg/kg en un ser humano. Se 40 prevé una dosis unitaria en el intervalo de, por ejemplo, 0,3 a 15 mg/kg, preferentemente se contempla de 0,5 a 5 mg/kg, y ésta es normalmente una dosis terapéuticamente eficaz. Una forma de dosis unitaria tal como un comprimido o cápsula contendrá usualmente, por ejemplo, de 25 a 500 mg de ingrediente activo. Preferentemente se emplea una dosis diaria en el intervalo de 0,5 a 5 mg/kg.

El pemetrexed puede administrarse de acuerdo con la práctica clínica habitual.

45 Por ejemplo, en el CPNMC, la dosis recomendada de pemetrexed es de 500 mg/m² administrados mediante una infusión intravenosa durante 10 minutos el primer día de cada ciclo de 21 días.

Por ejemplo, en el mesotelioma pleural maligno, la dosis recomendada de pemetrexed es de 500 mg/m² administrada mediante una infusión intravenosa durante 10 minutos el primer día de cada ciclo de 21 días. Cuando también se administra cisplatino, éste se puede administrar a 75 mg/m² el día 1 como una infusión intravenosa de 2 50 horas unos 30 minutos después de completar la administración de pemetrexed.

Las dosificaciones y programaciones pueden variar según el estado particular de la enfermedad y el estado general del paciente. Las dosificaciones y programaciones pueden variar también si, además de la politerapia de la presente invención, se usa/usan uno o más quimioterápicos adicionales. Las programaciones pueden ser determinadas por el profesional que está tratando al paciente particular.

55 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 radioterapia usada incluirá por ejemplo el uso de rayos γ, rayos X, y/o la administración de radiación dirigida desde los 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 pueden dosificar en dosis diarias de 1,8 a 2,0 Gy, 5 días por semana durante 5 a 6 semanas. Normalmente una dosis fraccionada total estará en el intervalo de 45 a 60 Gy. Se pueden administrar dosis únicas más grandes, por ejemplo de 5 a 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 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.

El tamaño de la dosis de cada terapia que se requiere para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad particular necesariamente variará dependiendo del huésped tratado, de la ruta 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 mencionadas anteriormente de los componentes de los tratamientos de combinación, con el fin de reducir la toxicidad.

La presente invención se refiere a politerapias de pemetrexed con ZD6474 o con una sal de ZD6474.

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-hidroxitil)amina.

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

El pemetrexed está disponible comercialmente.

Se pueden usar los siguientes ensayos para demostrar la actividad del ZD6474 en combinación con el pemetrexed.

Modelo de xenoinjerto del cáncer de mama MX-1 de ser humano

Los procedimientos de implantación de tumores se realizaron en ratones de al menos 5 semanas de edad. Se hicieron crecer xenoinjertos de tumores de ser humano en ratones atímicos hembra (genotipo *nu/nu*, suizo). Se implantaron fragmentos de tumor MX-1 en ratones atímicos y se permitió que crecieran hasta 0,7-1 cm³ para proporcionar un tejido tumoral donante. Los tumores donantes se resecaron quirúrgicamente y los fragmentos tumorales más pequeños (20-30 mg) se implantaron subcutáneamente (s.c.) en el costado derecho de los ratones atímicos experimentales. Cuando el volumen del tumor medio alcanzó los 0,1 a 0,3 cm³, se llevó a cabo la aleatorización. Se trató a los animales con pemetrexed [75 mg/kg por vía intraperitoneal (i.p.) una vez al día: días 1-5 y 8-12] o con ZD6474 (12,5 mg/kg o 25 mg/kg,) o un vehículo farmacológico, que se administraron una vez al día por vía oral (p.o.) durante la duración del estudio (que comenzó el día 1). Un grupo adicional de animales recibió una combinación de pemetrexed y ZD6474, usando las mismas dosis y programas que los usados para el tratamiento con monoterapia.

El volumen de los tumores se evaluó al menos dos veces semanalmente mediante medidas bilaterales con calibre Vernier. La inhibición del crecimiento desde el comienzo del tratamiento se evaluó por comparación de las diferencias del volumen del tumor entre los grupos de control y de tratamiento. Los efectos del tratamiento politerápico se evaluaron al comparar el crecimiento tumoral en el grupo de animales que recibieron pemetrexed más ZD6474 con el crecimiento tumoral en los grupos en los que los animales recibieron solamente monoterapia.

Puede usarse un experimento análogo para examinar la politerapia de ZD6474 y pemetrexed con radiación ionizante.

Ejemplo 1

Los experimentos se realizaron en ratonas atímicas (genotipo suizo *nu/nu*, ≥ 6 semanas de edad). Los xenoinjertos de tumores humanos MX-1 se establecieron en las ratonas a partir de implante de células tumorales. Los tumores del donante se extirparon quirúrgicamente cuando alcanzaron un volumen de 0,7 a 1 cm³, se dividieron en fragmentos y se congelaron hasta su uso posterior. Al comienzo del experimento se descongelaron los fragmentos (unos 30 mg) y se implantaron (subcutáneamente en el flanco dorsal) en los animales experimentales. El volumen de los tumores se evaluó al menos dos veces semanalmente mediante medidas bilaterales con el calibre Vernier. Los ratones se distribuyeron aleatoriamente en grupos de tratamiento cuando el volumen de los tumores alcanzó de 0,1 a 0,2 cm³. Después de la aleatorización el día 14 tras la implantación de los tumores, las ratonas se trataron bien

con el vehículo farmacológico (Control) o bien con ZD6474 [25 mg/(kg/día)] administrado por vía oral (p. o.) una vez al día hasta el final del estudio, o con pemetrexed (75 mg/kg, por vía intraperitoneal (i. p.) una vez al día los días 14-18 y 21-25). Un grupo adicional de animales recibió una combinación de pemetrexed y ZD6474, usando las mismas dosis y programaciones que los usados para el tratamiento monoterápico.

- 5 La inhibición del crecimiento del tumor (ICT) desde el comienzo del tratamiento se evaluó por comparación con las diferencias de volumen tumoral entre los grupos de control y de tratamiento. Los efectos del tratamiento politerápico se evaluaron al comparar cualquier efecto sobre el crecimiento tumoral en el grupo de animales que recibieron pemetrexed más ZD6474 con el crecimiento tumoral en los grupos en los que los animales recibieron solo la monoterapia.
- 10 Tabla 1. El efecto del pemetrexed o del ZD6474 en mono- o politerapia sobre el crecimiento de los xenoinjertos de tumores NR-1 en ratonas desnudas.

Grupo	Tratamiento	Media del volumen del tumor el día 14 (cm ³)	Media del volumen del tumor el día 28 (cm ³)	Media geométrica del volumen del tumor el día 14 (cm ³)	Media geométrica del volumen del tumor el día 28 (cm ³)
GRUPO 1	Control	0,136	1,368	0,148	1,520
GRUPO 3	ZD6474 (25 mg/kg)	0,148	0,967	0,148	0,702
GRUPO 4	pemetrexed (75 mg/kg: días 0-4 y días 7-11)	0,147	0,794	0,146	0,751
GRUPO 6	ZD6474 (25 mg/kg) + pemetrexed (75 mg/kg: días 0-4 y días 7-11)	0,133	0,566	0,146	0,610

- 15 La media y la mediana de los volúmenes tumorales eran menores en las ratonas desnudas que llevaban tumores tratadas con ZD6474 [25 mg/(kg/día)] y pemetrexed [75 mg/(kg/día), días 14-18 y días 21-25] en comparación con los animales tratados con ZD6474 [25 mg/(kg/día)] o pemetrexed [75 mg/(kg/día), días 14-18 y días 21-25] en monoterapia.

Puede usarse un experimento análogo para examinar la combinación de ZD6474 y pemetrexed con radiación ionizante.

REIVINDICACIONES

1. Utilización de ZD6474, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de pemetrexed 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.
- 5 2. Utilización de ZD6474, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de pemetrexed en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto antitumoral en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.
3. Utilización según la reivindicación 1, en la que el animal de sangre caliente, tal como un ser humano, se trata con radiación ionizante.
- 10 4. Utilización según la reivindicación 2, en la que el animal de sangre caliente, tal como un ser humano, se trata con radiación ionizante.
5. Utilización según la reivindicación 2 o la reivindicación 4, en la que el tumor es mesotelioma pleural maligno o es un tumor de pulmón no microcítico o es un tumor de pulmón microcítico.
- 15 6. Utilización según la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en la que el cáncer es cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) o mesotelioma pleural maligno o cáncer de pulmón microcítico (CPMC).
7. Composición farmacéutica, que comprende ZD6474, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y pemetrexed en asociación con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
8. Un kit, que comprende ZD6474, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y pemetrexed.