



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 682**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/4985** (2006.01)  
**A61K 31/517** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06820574 .9**  
96 Fecha de presentación : **19.12.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1965801**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.09.2008**

54 Título: **Combinación de AZD2171 y pemetrexed.**

30 Prioridad: **22.12.2005 GB 0526132**  
**31.05.2006 GB 0610708**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**21.06.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**21.06.2011**

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

72 Inventor/es: **Wedge, Stephen, Robert**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 361 682 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 AZD2171 y pemetrexed

La presente invención se refiere al tratamiento de un cáncer, en particular de un cáncer que implica un tumor sólido, mediante la administración de AZD2171 en combinación con pemetrexed; a una composición farmacéutica que comprende AZD2171 y pemetrexed; a un producto de combinación que comprende AZD2171 y pemetrexed para su uso en el tratamiento de un cuerpo humano o animal mediante terapia; a un kit que comprende AZD2171 y pemetrexed; y al uso de AZD2171 y pemetrexed para fabricar un medicamento para su uso en la producción de un efecto anticancerígeno en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, que está siendo tratado opcionalmente con radiación ionizante.

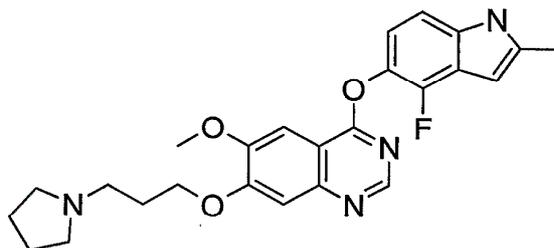
La angiogénesis normal desempeña un importante papel en diversos procesos, que incluyen el desarrollo embrionario, la cicatrización de las heridas y varios componentes de la función reproductora femenina. La angiogénesis indeseable o patológica ha sido asociada a estados de enfermedad que incluyen la retinopatía diabética, la psoriasis, el cáncer, la artritis reumatoide, el ateroma, el sarcoma de Kaposi y el hemangioma (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 desempeña 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 estimulante del crecimiento celular endotelial *in vitro*, que incluyen los factores del crecimiento de fibroblastos ácido y básico (aFGF y bFGF) y el factor del crecimiento endotelial vascular (VEGF). En virtud de la expresión restringida de sus receptores, la actividad del factor del crecimiento del VEGF, por contraste con la de los FGF, es relativamente específica hacia las células endoteliales. Pruebas recientes indican que el VEGF es un importante estimulador tanto de la angiogénesis normal como patológica (Jakeman et al., 1993, *Endocrinology*, 1.33:848-859; Kolch et al., 1995, *Breast Cancer Research and Treatment*, 36:139-155) y de la permeabilidad vascular (Connolly et al., 1989, *J. Biol. Chem.*, 264:20017-20024). El antagonismo de la acción del VEGF por el secuestro del VEGF con anticuerpos puede dar como resultado la inhibición del crecimiento tumoral (Kim et al., 1993, *Nature*, 362:841-844).

Las tirosina quinasas 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 transmembrana consisten de manera característica en un dominio extracelular de unión al ligando conectado a través de un segmento en la membrana plasmática a un dominio intracelular con actividad tirosina quinasa. La unión del ligando al receptor da como resultado la estimulación de la actividad de la tirosina quinasa 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 diferenciadas de RTK, definidas por la homología de la secuencia de aminoácidos. Una de estas subfamilias está actualmente compuesta por el receptor de la tirosina quinasa similar a fins, Flt-1 (también denominado VEGFR-1), el receptor que contiene el dominio de inserción de la quinasa, KDR (también denominado VEGFR-2 o Flk-1), y otro receptor de la tirosina quinasa similar a fins, Flt-4 (también denominado VEGFR-3). 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.*, 1992, 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 citoquina induce un fenotipo de crecimiento vascular rápido induciendo 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 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), estimulando 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 estimular todas las respuestas fenotípicas principales al VEGF, incluyendo la proliferación, la migración y la supervivencia de células endoteliales, y la inducción de 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).

En la publicación de la solicitud de patente internacional nº WO 00/47212 se describen derivados de quinazolina que son inhibidores de la tirosina quinasa receptora de VEGF. El AZD2171 se describe en el documento WO 00/47212 y está en el ejemplo 240 del mismo. El AZD2171 es la 4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)quinazolina:



AZD2171

El AZD2171 muestra una excelente actividad en los ensayos *in vitro* (a) enzimáticos y (b) HUVEC que se describen en el documento WO 00/47212 (páginas 80-83). Los valores de  $IC_{50}$  del AZD2171 para la inhibición de las actividades tirosina quinasa de KDR (VEGFR-2), Flt-1 (VEGFR-1) y Flt-4 (VEGFR-3) aislados en el ensayo enzimático fueron de  $<2$  nM,  $5 \pm 2$  nM y  $\leq 3$  nM, respectivamente. El AZD2171 inhibe de forma potente la proliferación de células endoteliales estimulada por VEGF (valor  $IC_{50}$  de  $0,4 \pm 0,2$  nM en el ensayo de HUVEC), pero no inhibe la proliferación de células endoteliales basales de forma apreciable a una concentración  $>1250$  veces mayor (el valor de  $IC_{50}$  es  $>500$  nM). El crecimiento de un xenoinjerto de tumor Calu-6 en el modelo de tumor sólido *in vivo* descrito en el documento WO 00/47212 (página 83) fue inhibido en un 49%\*\*, 69%\*\*\* y 91%\*\*\* tras 28 días de tratamiento oral una vez diaria con 1,5, 3 y 6 mg/kg/día de AZD2171, respectivamente ( $P^{**} < 0,01$ ,  $P^{***} < 0,0001$ ; análisis t de una cola). Se ha demostrado que el AZD2171 provoca una actividad antitumoral de amplio espectro en una serie de modelos tras una administración oral una vez diaria (Wedge et al., 2005, Cancer Research, 65:4389-4440).

En el documento WO 00/47212 se afirma que los compuestos de la invención:

«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 separada de los componentes individuales del tratamiento».

El documento WO 00/47212 continúa entonces describiendo ejemplos de tal tratamiento conjunto que incluye cirugía, radioterapia y diversos tipos de agentes quimioterapéuticos.

En ninguna parte del documento WO 00/47212 se sugiere la combinación de un compuesto de la invención y pemetrexed para el tratamiento de ningún estado de enfermedad, incluido el cáncer.

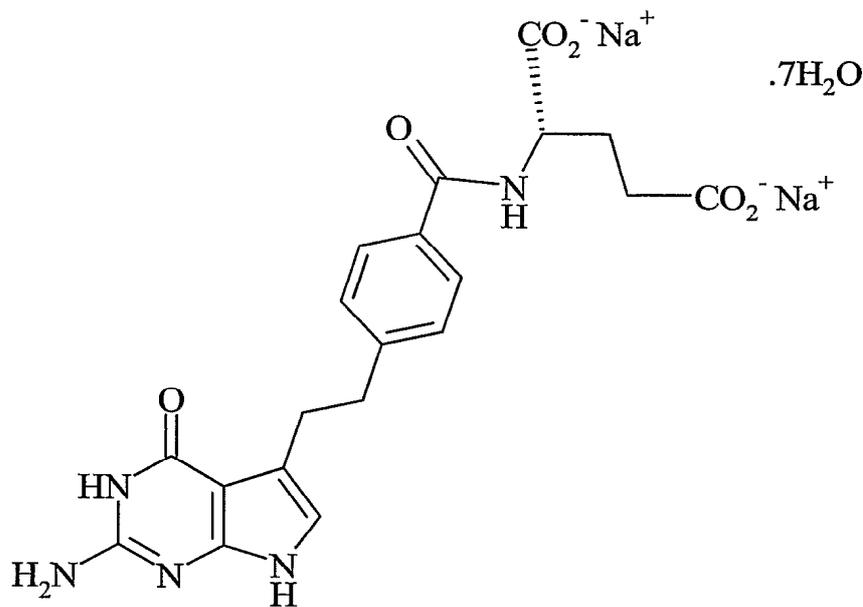
En ninguna parte del documento WO 00/47212 está la combinación específica de AZD2171 y pemetrexed sugerida.

En ninguna parte del documento WO 00/47212 se especifica que el uso de cualquier compuesto de la invención con otros tratamientos producirá, de forma sorprendente, efectos beneficiosos.

Inesperada y sorprendentemente, los presentes inventores han descubierto ahora que el compuesto particular AZD2171 usado en combinación con una selección particular de las terapias de combinación listadas en el documento WO 00/47212, es decir con pemetrexed, produce efectos significativamente mejores que uno cualquiera de AZD2171 y pemetrexed usados por sí solos. En particular, el AZD2171 usado en combinación con pemetrexed produce efectos significativamente mejores sobre tumores sólidos que uno cualquiera de AZD2171 y pemetrexed usados por sí solos.

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

sal de disodio 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 comercial 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 un tratamiento de la presente invención incluyen, pero no se limitan a los efectos antitumorales, la velocidad de respuesta, el tiempo para el avance de la enfermedad y la proporción de supervivencia. Los efectos antitumorales de un tratamiento de la presente invención incluyen, pero no se limitan a inhibición del crecimiento tumoral, retraso en el crecimiento tumoral, regresión del tumor, encogimiento del tumor, aumento del tiempo para el recrecimiento del tumor tras el cese del tratamiento, ralentización del avance de la enfermedad. Se espera que cuando un tratamiento de la presente invención se administre a un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, que necesite un tratamiento contra el cáncer, dicho tratamiento producirá un efecto que se mide, por ejemplo, mediante uno o más del grado del efecto antitumoral, la velocidad de respuesta, el tiempo para el avance de la enfermedad y la proporción 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 AZD2171, o de su sal farmacéuticamente aceptable, antes, después o al mismo tiempo 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 AZD2171, o de su sal farmacéuticamente aceptable, antes, después o al mismo tiempo 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 AZD2171, o de su sal farmacéuticamente aceptable, antes, después o al mismo tiempo 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 AZD2171, o de su sal farmacéuticamente aceptable, antes, después o al mismo tiempo 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 AZD2171, o de su sal farmacéuticamente aceptable, antes, después o al mismo tiempo que una cantidad eficaz de pemetrexed.

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 AZD2171, o de su sal farmacéuticamente aceptable, antes, después o al mismo tiempo que una cantidad eficaz de pemetrexed.

35 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 AZD2171, o de su sal farmacéuticamente aceptable, antes, después o al mismo tiempo que una cantidad

eficaz de pemetrexed; en el que AZD2171 y pemetrexed pueden cada uno administrarse opcionalmente junto a un vehículo o excipiente 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 AZD2171, o de su sal farmacéuticamente, antes, después o al mismo tiempo que una cantidad eficaz de pemetrexed; en el que AZD2171 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 AZD2171, o de su sal farmacéuticamente aceptable, antes, después o al mismo tiempo que una cantidad eficaz de pemetrexed; en el que AZD2171 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 AZD2171, o de su sal farmacéuticamente aceptable, antes, después o al mismo tiempo que una cantidad eficaz de pemetrexed; en el que AZD2171 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 AZD2171, o de su sal farmacéuticamente aceptable, antes, después o al mismo tiempo que una cantidad eficaz de pemetrexed; en el que AZD2171 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 AZD2171, o de su sal farmacéuticamente aceptable, antes, después o al mismo tiempo que una cantidad eficaz de pemetrexed; en el que AZD2171 y pemetrexed pueden cada uno administrarse opcionalmente junto a un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Según la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende AZD2171 o su sal farmacéuticamente aceptable, y pemetrexed en asociación con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un producto de combinación que comprende AZD2171, o su sal farmacéuticamente aceptable, y pemetrexed, para su uso en un método de tratamiento de un cuerpo humano o animal mediante terapia.

Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un kit que comprende AZD2171, o su sal farmacéuticamente aceptable, y pemetrexed.

35 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un kit que comprende:

- a) AZD2171 o su sal farmacéuticamente aceptable en una primera forma de dosificación unitaria;
- b) pemetrexed en una segunda forma de dosificación unitaria; y
- c) un medio de recipiente para contener dichas primera y segunda formas de dosificación.

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

- 40
- a) AZD2171 o su sal farmacéuticamente aceptable, junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de dosificación unitaria;
  - b) pemetrexed junto a un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en una segunda forma de dosificación unitaria; y
  - c) un medio de recipiente para contener dichas primera y segunda formas de dosificación.

45 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona el uso de AZD2171 o su sal farmacéuticamente aceptable y pemetrexed para la fabricación de un medicamento para su 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.

50 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de AZD2171 o su sal farmacéuticamente aceptable y pemetrexed para la fabricación de un medicamento para su 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 AZD2171 o su sal farmacéuticamente aceptable y pemetrexed para la fabricación de un medicamento para su uso en la producción de un efecto antitumoral en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

5 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de AZD2171 o su sal farmacéuticamente aceptable y pemetrexed para la fabricación de un medicamento para su uso 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.

10 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de AZD2171 o su sal farmacéuticamente aceptable y pemetrexed para la fabricación de un medicamento para su uso 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 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de AZD2171 o su sal farmacéuticamente aceptable y pemetrexed para la fabricación de un medicamento para su uso 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 no microcítico (CPNMC).

Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de AZD2171 o su sal farmacéuticamente aceptable y pemetrexed para la fabricación de un medicamento para su uso 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.

20 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de AZD2171 o su sal farmacéuticamente aceptable y pemetrexed para la fabricación de un medicamento para su uso 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).

25 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de AZD2171 o su sal farmacéuticamente aceptable y pemetrexed para la fabricación de un medicamento para su uso 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.

30 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad eficaz de AZD2171, o su sal farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto a un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, y la administración simultánea, secuencial o separada 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 dicho tratamiento terapéutico.

35 Dicho tratamiento terapéutico incluye cánceres y tumores. Un tratamiento de combinación de la presente invención, según se define en la presente, puede lograrse mediante la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales de dicho tratamiento. Un tratamiento de combinación, según se define en la presente, se puede aplicar como una terapia única o puede implicar cirugía o radioterapia o un agente quimioterápico adicional, además de un tratamiento de combinación de la invención.

40 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 AZD2171 descrito en la presente.

Otros agentes quimioterápicos para su uso opcional con un tratamiento de combinación de la presente invención incluyen los descritos en el documento WO 00/47212.

Dicha quimioterapia puede cubrir cinco categorías principales de agente terapéutico:

- (i) otros agentes antiangiogénicos, que incluyen agentes con dianas vasculares;
- 45 (ii) agentes citostáticos;
- (iii) modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo interferón);
- (iv) anticuerpos (por ejemplo edrecolomab); y
- (v) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y sus combinaciones, tales como los usados en oncología médica; y otras categorías de agentes son:
- 50 (vi) terapias antisentido;
- (vii) métodos de terapia génica; y

(ix) métodos de inmunoterapia.

- Los ejemplos concretos de agentes quimioterápicos para su uso con un tratamiento de combinación de la presente invención son raltitrexed, etopósido, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, gemcitabina, irinotecano (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 e 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.
- 5 La administración de una combinación triple de AZD2171, pemetrexed y radiación ionizante puede producir efectos, tales como efectos antitumorales, mayores que los conseguidos con AZD2171, pemetrexed y radiaciones ionizantes usados por separado, mayores que los conseguidos con la combinación de AZD2171 y pemetrexed, mayores que los conseguidos con la combinación de AZD2171 y radiación ionizante, y mayores que los conseguidos con la combinación de pemetrexed y radiación ionizante.
- 10 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 AZD2171, o su sal farmacéuticamente aceptable, antes, después o al mismo tiempo que una cantidad eficaz de pemetrexed, y antes, después o al mismo tiempo que una cantidad eficaz de radiación ionizante.
- 15 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 AZD2171, o su sal farmacéuticamente aceptable, antes, después o al mismo tiempo que una cantidad eficaz de pemetrexed, y antes, después o al mismo tiempo que una cantidad eficaz de radiación ionizante.
- 20 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 AZD2171, o su sal farmacéuticamente aceptable, antes, después o al mismo tiempo que una cantidad eficaz de pemetrexed, y antes, después o al mismo tiempo que una cantidad eficaz de radiación ionizante.
- 25 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 AZD2171, o su sal farmacéuticamente aceptable, antes, después o al mismo tiempo que una cantidad eficaz de pemetrexed, y antes, después o al mismo tiempo que una cantidad eficaz de radiación ionizante.
- 30 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 AZD2171, o su sal farmacéuticamente aceptable, antes, después o al mismo tiempo que una cantidad eficaz de pemetrexed, y antes, después o al mismo tiempo que una cantidad eficaz de radiación ionizante.
- 35 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 AZD2171, o su sal farmacéuticamente aceptable, antes, después o al mismo tiempo que una cantidad eficaz de pemetrexed, y antes, después o al mismo tiempo que una cantidad eficaz de radiación ionizante.
- 40 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 AZD2171, o su sal farmacéuticamente aceptable, antes, después o al mismo tiempo que una cantidad eficaz de pemetrexed, y antes, después o al mismo tiempo que una cantidad eficaz de radiación ionizante, en el que AZD2171 y pemetrexed pueden cada uno administrarse opcionalmente junto a un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 45 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 AZD2171, o su sal farmacéuticamente aceptable, antes, después o al mismo tiempo que una cantidad eficaz de pemetrexed, y antes, después o al mismo tiempo que una cantidad eficaz de radiación ionizante, en el que AZD2171 y pemetrexed, pueden cada uno administrarse opcionalmente junto a un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 50 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 AZD2171, o su sal farmacéuticamente aceptable, antes, después o al mismo tiempo que una cantidad eficaz de pemetrexed, y antes, después o al mismo tiempo que una cantidad eficaz de radiación ionizante, en el que AZD2171 y pemetrexed pueden cada uno administrarse opcionalmente junto a un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 55 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 AZD2171, o su sal

farmacéuticamente aceptable, antes, después o al mismo tiempo que una cantidad eficaz de pemetrexed, y antes, después o al mismo tiempo que una cantidad eficaz de radiación ionizante, en el que AZD2171 y pemetrexed pueden cada uno administrarse opcionalmente junto a un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 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 AZD2171, o su sal farmacéuticamente aceptable, antes, después o al mismo tiempo que una cantidad eficaz de pemetrexed, y antes, después o al mismo tiempo que una cantidad eficaz de radiación ionizante, en el que AZD2171 y pemetrexed pueden cada uno administrarse opcionalmente junto a un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 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 AZD2171, o su sal farmacéuticamente aceptable, antes, después o al mismo tiempo que una cantidad eficaz de pemetrexed, y antes, después o al mismo tiempo que una cantidad eficaz de radiación ionizante, en el que AZD2171 y pemetrexed pueden cada uno administrarse opcionalmente junto a un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona el uso de AZD2171 o su sal farmacéuticamente aceptable y pemetrexed para la fabricación de un medicamento para su 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.

20 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona el uso de AZD2171 o su sal farmacéuticamente aceptable y pemetrexed para la fabricación de un medicamento para su uso 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.

25 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona el uso de AZD2171 o su sal farmacéuticamente aceptable y pemetrexed para la fabricación de un medicamento para su uso 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 el uso de AZD2171 o su sal farmacéuticamente aceptable y pemetrexed para la fabricación de un medicamento para su uso 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 .

30 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona el uso de AZD2171 o su sal farmacéuticamente aceptable y pemetrexed para la fabricación de un medicamento para su uso 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 cáncer es mesotelioma pleural maligno.

35 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona el uso de AZD2171 o su sal farmacéuticamente aceptable y pemetrexed para la fabricación de un medicamento para su uso 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).

40 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona el uso de AZD2171 o su sal farmacéuticamente aceptable y pemetrexed para la fabricación de un medicamento para su uso 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 cáncer es cáncer de pulmón no microcítico.

45 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona el uso de AZD2171 o su sal farmacéuticamente aceptable y pemetrexed para la fabricación de un medicamento para su uso 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).

Según otro aspecto de la presente invención se proporciona el uso de AZD2171 o su sal farmacéuticamente aceptable y pemetrexed para la fabricación de un medicamento para su uso 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 cáncer es cáncer de pulmón microcítico.

50 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un tratamiento de combinación terapéutico que comprende la administración de una cantidad eficaz de AZD2171, o su sal farmacéuticamente aceptable, 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 dicho tratamiento terapéutico, en el que AZD2171, pemetrexed y la radiación ionizante pueden administrarse de modo simultáneo, secuencial o por separado y en cualquier orden.

55

- 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 un tratamiento de combinación que comprende AZD2171 y pemetrexed. Por ejemplo, dicha radiación ionizante se puede administrar 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 un tratamiento de combinación que comprende AZD2171 y pemetrexed. Esto significa que AZD2171, pemetrexed y la radiación ionizante se pueden administrar por separado o de modo secuencial en cualquier orden, o se pueden administrar de modo simultáneo. El animal de sangre caliente puede experimentar el efecto de cada uno de AZD2171, pemetrexed y la radiación de modo simultáneo.
- Según un aspecto de la presente invención, la radiación ionizante se administra antes de administrar AZD2171 o pemetrexed, o después de administrar AZD2171 o pemetrexed.
- Según un aspecto de la presente invención, la radiación ionizante se administra antes que AZD2171 y pemetrexed, o después de AZD2171 y pemetrexed.
- Según un aspecto de la presente invención, el AZD2171 se administra a un animal de sangre caliente después de que el animal haya sido tratado con radiación ionizante.
- Según otro aspecto de la presente invención, se espera que el efecto de un tratamiento 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, es decir, que cada uno de AZD2171 y pemetrexed, utilizados por sí solos, o que cada uno de AZD2171, pemetrexed y radiación ionizante, utilizados por sí solos.
- Según otro aspecto de la presente invención, se espera que el efecto de un tratamiento de la presente invención sea mayor que la adición de los efectos de cada uno de los componentes de dicho tratamiento utilizados por separado, es decir, que cada uno de AZD2171 y pemetrexed, utilizados por sí solos, o que cada uno de AZD2171, pemetrexed y radiación ionizante, utilizados por sí solos.
- Según otro aspecto de la presente invención, se espera que el efecto de un tratamiento de la presente invención sea un efecto sinérgico.
- Según la presente invención, se define que un tratamiento de combinación da lugar a un efecto sinérgico si el efecto es terapéuticamente superior, según se mide, por ejemplo, por el grado de la respuesta, la velocidad de respuesta, el tiempo para el avance 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 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 AZD2171 o pemetrexed 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 que responde escasamente) a AZD2171 o pemetrexed o radiación ionizante solos. Además, el efecto del tratamiento de combinación 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 el grado de la respuesta, la velocidad de respuesta, el tiempo para el avance 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 de combinación. En particular, se estima que existe sinergia si la dosis convencional de AZD2171 o de pemetrexed o de radiación ionizante se puede reducir sin detrimento para una o más entre el grado de la respuesta, la velocidad de respuesta, el tiempo para el avance 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.
- Tal como se afirmó anteriormente, los tratamientos de combinación tal como se definen en la presente 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 ellas 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.
- Se espera que los tratamientos de combinación de la presente invención sean particularmente útiles en la profilaxis y el tratamiento de enfermedades tales como el cáncer y el sarcoma de Kaposi. En particular, se espera que tales tratamientos de combinación de la invención retrasen de forma ventajosa el crecimiento de tumores sólidos primarios y recurrentes, por ejemplo, de colon, páncreas, cerebro, vejiga, ovario, mama, próstata, pulmón y piel. Se espera que los tratamientos de combinación de la presente invención retrasen de modo ventajoso el crecimiento de los tumores en el cáncer de páncreas, cáncer de vejiga, 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 en concreto, se espera que tales tratamientos de combinación 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 cerebro, de vejiga, de ovario, de mama, de próstata, de pulmón, de vulva, de piel y en particular el mesotelioma pleural maligno y el CPNMC. Más en especial, se espera que los tratamientos de combinación de la presente invención retrasen de modo ventajoso el crecimiento de los tumores en el mesotelioma pleural maligno. Más en especial, se espera que los tratamientos de combinación de la presente invención retrasen de modo ventajoso el crecimiento de los tumores en el cáncer de pulmón no microcítico (CPNMC).

En otro aspecto de la presente invención, se espera que AZD2171 y pemetrexed, opcionalmente con radiación ionizante, inhiban el crecimiento de los tumores sólidos primarios y recurrentes que están asociados al VEGF, en especial los tumores que son significativamente dependientes del VEGF para su crecimiento y diseminación.

Las composiciones descritas en la presente 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 la 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 vía 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 AZD2171 del tratamiento de combinación puede ser administrado por vía endoscópica, intratraqueal, intralesional, percutánea, intravenosa, subcutánea, intraperitoneal o intratumoral. Preferiblemente, el AZD2171 se administra por vía oral. En general las composiciones descritas en la presente se pueden preparar de una manera convencional usando excipientes convencionales. Las composiciones de la presente invención se presentan de forma ventajosa en una forma de dosificación unitaria. El AZD2171 se administrará normalmente a un animal de sangre caliente a una dosis unitaria dentro del intervalo de 1-50 mg por metro cuadrado de área corporal del animal, por ejemplo aproximadamente 0,03-1,5 mg/kg en un ser humano. Se prevé una dosis unitaria en el intervalo de, por ejemplo, 0,01-1,5 mg/kg, preferiblemente 0,03-0,5 mg/kg, y ésta es normalmente una dosis terapéuticamente eficaz. Una forma de dosificación unitaria, tal como un comprimido o cápsula, contendrá normalmente, por ejemplo, 1-50 mg de ingrediente activo. Preferiblemente, se emplea una dosis diaria en el intervalo de 0,03-0,5 mg/kg.

El pemetrexed puede administrarse según la práctica clínica habitual.

Por ejemplo, en el CPNMC, la dosis recomendada de pemetrexed es de 500 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> administrados 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/m<sup>2</sup> el día 1 como una infusión intravenosa de 2 horas unos 30 minutos después de completar la administración de pemetrexed.

Las dosificaciones y los programas pueden variar según el estado particular de la enfermedad y la condición general del paciente. Las dosificaciones y los programas pueden variar también si, además del tratamiento de combinación de la presente invención, se usan uno o más agentes quimioterápicos adicionales. Los programas pueden ser determinadas por el médico que está tratando al paciente particular.

La radioterapia se puede administrar según las prácticas conocidas en radioterapia clínica. Las dosificaciones de radiación ionizante serán las conocidas para su 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 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 del transcurso de una radioterapia. Las dosis únicas se pueden administrar de modo intraoperativo. 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 un estado de enfermedad particular necesariamente variará dependiendo del hospedante tratado, de la vía de administración y de la gravedad de la enfermedad que se está tratando. Por consiguiente, la dosificación 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 combinaciones de pemetrexed con AZD2171 o con una sal de AZD2171.

Las sales de AZD2171 para su uso en las composiciones farmacéuticas serán sales farmacéuticamente aceptables, pero en la producción de AZD2171 y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser útiles otras sales. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden incluir, por ejemplo, sales de adición de ácidos. Tales sales de adición de ácidos incluyen, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos u orgánicos que proporcionan aniones farmacéuticamente aceptables, tales como con haluros de hidrógeno o con ácido sulfúrico o fosfórico, o con ácido trifluoroacético, cítrico o maleico. Además, se pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con una base inorgánica u orgánica que proporcione un catión farmacéuticamente aceptable. Tales sales con bases inorgánicas u orgánicas incluyen, por ejemplo, una sal de un metal alcalino, tal como una sal de sodio o potasio, y una sal de un metal alcalinotérreo tal como una sal de calcio o magnesio. Una sal preferida es maleato de AZD2171, que se describe en la publicación de la solicitud de patente internacional nº WO 05/061488.

El AZD2171 se puede sintetizar según los procedimientos descritos en el documento WO 00/47212, en particular los descritos en el ejemplo 240 del documento 00/47212. La sal maleato de AZD2171 puede sintetizarse según los procesos descritos en el documento WO 05/061488.

El pemetrexed está disponible en el mercado.

Se pueden usar los siguientes ensayos para demostrar la actividad del AZD2171 en combinación con pemetrexed.

#### Modelo de xenoinjerto de cáncer de mama MX-1 humano

Los procedimientos de implantación de tumores se realizaron en ratones de al menos 5 semanas de edad. Se hicieron crecer xenoinjertos de tumores humanos en ratones atímicos hembra (genotipo nu/nu, Swiss). Se implantaron fragmentos de tumor MX-1 en ratones atímicos y se permitió que crecieran hasta 0,7-1 cm<sup>3</sup> para obtener un tejido tumoral donante. Los tumores donantes se extirparon quirúrgicamente y los fragmentos tumorales más pequeños (20-30 mg) se implantaron por vía subcutánea (s.c.) en el costado derecho de los ratones atímicos experimentales. Cuando el volumen del tumor medio alcanzó los 0,1 a 0,3 cm<sup>3</sup>, 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 AZD2171 (1,5 mg/kg o 3 mg/kg,) o un vehículo farmacológico, que fueron administrados una vez al día por vía oral (p.o.) durante la duración del estudio (que comenzó el día 1). Otro grupo de animales recibió una combinación de pemetrexed y AZD2171, usando las mismas dosis y programas que los usados para el tratamiento con un único agente.

El volumen de los tumores se evaluó al menos dos veces semanales mediante medidas bilaterales con un calibrador 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 de combinación se evaluaron al comparar el crecimiento tumoral en el grupo de animales que recibieron pemetrexed más AZD2171 con el crecimiento tumoral en los grupos en los que los animales recibieron sólo terapia con un único agente. Puede usarse un experimento análogo para examinar la combinación de AZD2171 y pemetrexed con radiación ionizante.

#### **Ejemplo 1**

Los experimentos se realizaron en ratones hembra atímicos (genotipo nu/nu Swiss, ≥ 6 semanas de edad). Los xenoinjertos de tumores humanos MX-1 se establecieron en los ratones a partir de implantes de células tumorales. Los tumores del donante se extirparon quirúrgicamente cuando alcanzaron un volumen de 0,7 a 1 cm<sup>3</sup>, 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 (por vía subcutánea en el flanco dorsal) en los animales experimentales. El volumen de los tumores se evaluó al menos dos veces semanales mediante medidas bilaterales con un calibrador Vernier. Los ratones se distribuyeron aleatoriamente en grupos de tratamiento cuando el volumen de los tumores alcanzó de 0,1 a 0,2 cm<sup>3</sup>. Después de la aleatorización en el día 14 tras la implantación de los tumores, los ratones se trataron con el vehículo farmacológico (control) o con AZD2171 (1,5 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]. Otro grupo de animales recibió una combinación de pemetrexed y AZD2171, usando las mismas dosis y programas que los usados para el tratamiento con un único agente.

La inhibición del crecimiento tumoral 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 de combinación se evaluaron al comparar cualquier efecto sobre el crecimiento tumoral en el grupo de animales que recibieron pemetrexed más AZD2171 con el crecimiento tumoral en los grupos en los que los animales recibieron solo la terapia con un único agente.

Los datos se muestran gráficamente en la figura 1.

AZD2171 (1,5 mg/kg/día) + pemetrexed (75 mg/kg/día en los días 14-18 y días 21-25) frente a AZD2171 (1,5 mg/kg/día): p = 0,04 (ensayo de la t de dos colas).

AZD2171 (1,5 mg/kg/día) + pemetrexed (75 mg/kg/día en los días 14-18 y días 21-25) frente a pemetrexed (75 mg/kg/día en los días 14-18 y días 21-25):  $p = 0,03$  (ensayo de la t de dos colas).

5 El crecimiento de los tumores fue inhibido significativamente en mayor medida por la combinación de los dos agentes AZD2171 (1,5 mg/kg/día) y pemetrexed (75 mg/kg/día en los días 14-18 y días 21-25), que por cualquiera de los agentes por sí solo a las mismas dosis.

Puede usarse un experimento análogo para examinar la combinación de AZD2171 y pemetrexed con radiación ionizante.

**REIVINDICACIONES**

- 1.- El uso de AZD2171, o su sal farmacéuticamente aceptable, y de pemetrexed para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.
- 5 2.- El uso de AZD2171, o su sal farmacéuticamente aceptable, y de pemetrexed para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de tumores en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.
- 3.- El uso de AZD2171, o su sal farmacéuticamente aceptable, y de pemetrexed para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, que está siendo tratado con radiación ionizante.
- 10 4.- El uso de AZD2171, o su sal farmacéuticamente aceptable, y de pemetrexed para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de tumores en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, que está siendo tratado con radiación ionizante.
- 5.- El uso según la reivindicación 2 o la reivindicación 4, en el que el tumor es un mesotelioma pleural maligno o es un tumor de pulmón no microcítico o es un tumor de pulmón microcítico.
- 15 6.- El uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en el que el cáncer es cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) o mesotelioma pleural maligno o cáncer de pulmón microcítico (CPMC).
- 7.- Una composición farmacéutica que comprende AZD2171, o su sal farmacéuticamente aceptable, y de pemetrexed en asociación con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 8.- Un kit que comprende AZD2171, o su sal farmacéuticamente aceptable, y pemetrexed.

Efecto de AZD2171, pemetrexed o una terapia de combinación sobre el crecimiento de tumores MX-1 en ratones de genotipo nude hembra.

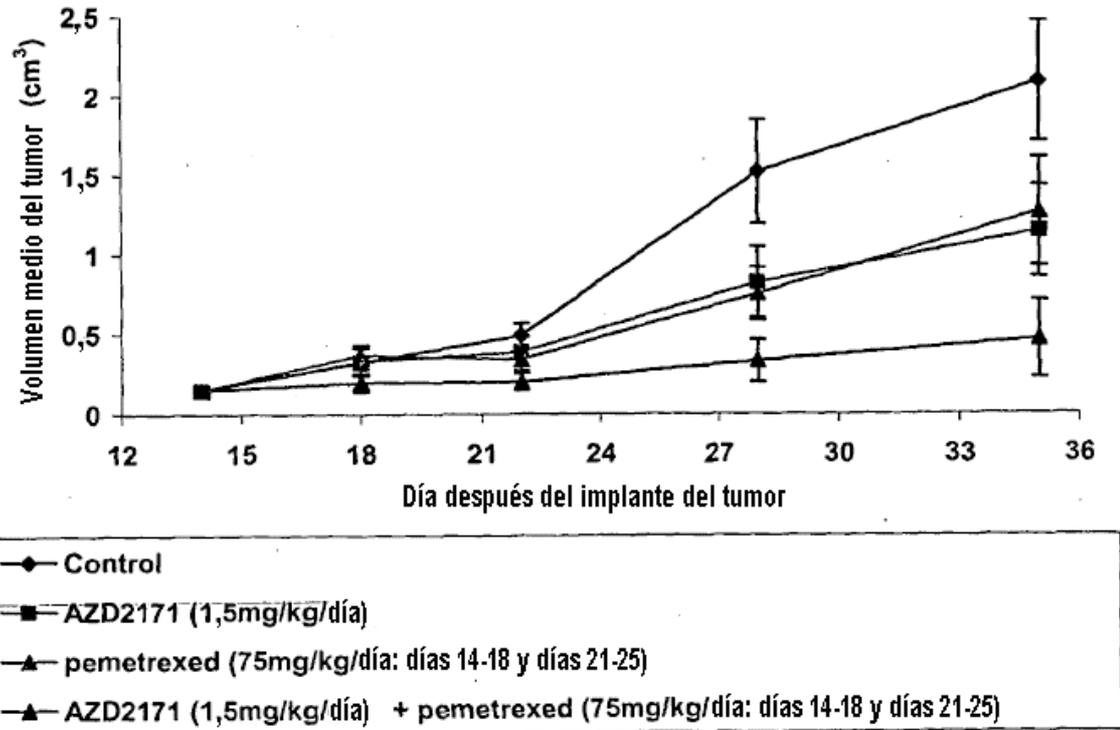


Figura 1