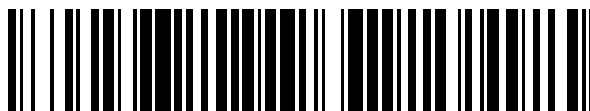


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 768**

51 Int. Cl.:

C07K 16/22 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2007 E 07804404 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2013 EP 2066353**

54 Título: **Combinación de ZD6474 y bevacizumab para terapia del cáncer**

30 Prioridad:

29.09.2006 US 827483 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

03.04.2013

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)
ASTRAZENECA R & D ALDERLEY ALDERLEY
PARK
MACCLESFIELD, CHESHIRE SK10 4TG, GB**

72 Inventor/es:

RYAN, ANDERSON, JOSEPH

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 399 768 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 bevacizumab para terapia del cáncer

La presente invención se refiere a la producción de un efecto antiangiogénico y/o reductor de la permeabilidad vascular en un animal de sangre caliente tal como un ser humano, el cual está opcionalmente siendo tratado con radiación ionizante, particularmente para el tratamiento de un cáncer, particularmente un cáncer que implica un tumor sólido, por medio de la administración de ZD6474 en combinación con bevacizumab; a una composición farmacéutica que comprende ZD6474 y bevacizumab; a un producto de combinación que comprende ZD6474 y bevacizumab para su uso en el tratamiento de un cuerpo humano o animal mediante terapia; a un kit que comprende ZD6474 y bevacizumab; al uso de ZD6474 y bevacizumab 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 opcionalmente con radiación ionizante.

La angiogenia normal desempeña una función importante en diversos procesos, incluyendo el desarrollo embrionario, la curación de heridas y varios componentes de la función reproductiva femenina. La angiogenia indeseable o patológica se ha asociado a enfermedades incluyendo 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 juega un papel tanto en procesos fisiológicos normales como patológicos (Cullinan-Bove *et al.*, 1993, *Endocrinology* 133: 829-837; Senger *et al.*, 1993, *Cancer and Metastasis Reviews*, 12: 303-324). Se han identificado varios polipéptidos con actividad estimuladora del crecimiento celular endotelial *in vitro*, incluyendo factores de crecimiento de fibroblastos ácidos y básicos (aFGF y bFGF) y el factor A de crecimiento endotelial vascular (VEGF). En virtud de la expresión restringida de sus receptores, la actividad de factor de crecimiento del VEGF, en contraste con la de los FGF, es relativamente específica de 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*, 133: 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 secuestro del VEGF con anticuerpo puede dar como resultado la inhibición del crecimiento tumoral (Kim *et al.*, 1993, *Nature* 362: 841-844).

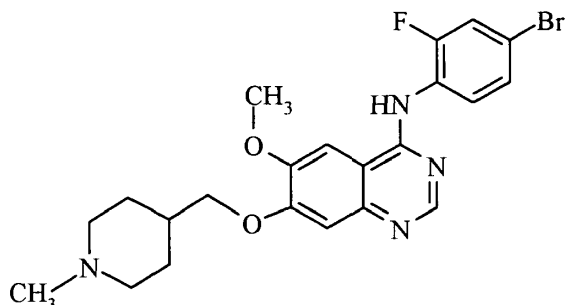
Las tirosina quinasas receptoras (RTK, por sus siglas en inglés) son importantes en la transmisión de señales bioquímicas a través de la membrana plasmática de las células. Estas moléculas transmembranarias consisten de manera característica en un dominio extracelular de unión al ligando conectado a través de un segmento en la membrana plasmática a un dominio intracelular con actividad de 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 *fms*, 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 otra tirosina quinasa 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.*, 1992, 187: 1579-1586). La fijación del VEGF a estos receptores expresados en células heterólogas se ha asociado a 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 induciendo la proliferación de células endoteliales, la expresión y migración de proteasa, y la posterior organización de las células para formar un tubo capilar (Keck, P.J., Hauser, S.D., Krivi, G., Sanzo, K., Warren, T., Feder, J., y Connolly, D.T., *Science* (Washington DC), 246: 1309-1312, 1989; Lamoreaux, W.J., Fitzgerald, M.E., Reiner, A., 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), promoviendo la formación de una red vascular inmadura, hiperpermeable, que es característica de la angiogénesis patológica.

Se ha demostrado que la activación del KDR solo es suficiente para promover todas las respuestas fenotípicas principales al VEGF, incluyendo proliferación, migración y supervivencia de células endoteliales, y la inducción de permeabilidad vascular (Meyer, M., Clauss, M., 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 quinasa 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 quinasa receptora del VEGF (VEGF RTK, por su nombre en inglés) que poseen al mismo tiempo alguna actividad

contra la tirosina quinasa 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 ZD6474 también es conocido como vandetanib y como ZACTIMA™ (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 Morgensztem Daniel et al: Expert Review of Anticancer Therapy Abr 2006, vol. 6, no. 4, Abril 2006, páginas 545-551, se describe el uso de ZD6474 en combinación con paclitaxel y carboplatino en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), también el uso de ZD6474 y docetaxel en NSCLC. En el mismo documento describe el uso de bevacizumab en combinación con quimioterapia citotóxica para el tratamiento de NSCLC.

En Bozec Alexandre et al: Current Opinion in Oncology Jul 2006, vol. 18, no. 4, Julio 2006, páginas 330-334, se describe el uso de bevacizumab y erlotinib, un inhibidor de EGF RTK en NSCLC.

En el documento WO 2006/048633 se describen combinaciones de ZD6474 y ablación androgénica.

Baka S et al: Expert Opinion on Therapeutic Targets, Ashley Publications, Londres, GB, vol. 10, no. 6, 2006, páginas 867-876, describe varios inhibidores de VEGF que incluyen ZD6474 y bevacizumab como hace Cascone Tina et al: Current Opinion in Oncology Mar 2007, vol. 19, no. 2, March 2007, páginas 98-102 que focaliza en posibles tratamientos para NSCLC.

En las patentes internacionales WO 98/13354 y WO 01/32651 se afirma que los compuestos de sus invenciones: «se pueden aplicar como una sola terapia 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».

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 bevacizumab 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 bevacizumab.

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.

35 El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante al ligando VEGF-A del factor de crecimiento endotelial vascular. El bevacizumab se une a VEGF-A y de esa forma inhibe la unión de VEGF-A sus receptores Flt-1 y KDR. El bevacizumab se produce mediante tecnología de ADN en células de ovario de Hámsteres Chinos.

El bevacizumab también se conoce como AVASTIN™ (Genentech Inc; Roche Pharmaceuticals).

40 Los efectos anticancerígenos de un tratamiento de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, los efectos antitumorales, la tasa de respuesta, el tiempo para la progresión de la enfermedad y la tasa de supervivencia. Los efectos antitumorales de un 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 método de tratamiento producirá un efecto, que se mide, por ejemplo, mediante uno o más entre: 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.
- 5
- 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 bevacizumab.
- 10
- 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 bevacizumab.
- 15
- 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 bevacizumab.
- 20
- Un método para el tratamiento de un cáncer en un animal de sangre caliente tal como un ser humano, puede comprender administrar a dicho animal 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 bevacizumab, en donde el cáncer es un cáncer de colon (que incluye el recto), pancreático, hepático, de esófago, de estómago, de riñón, de vejiga, tiroideo, de la cabeza y del cuello, cerebral (por ejemplo un glioma), de cervix, de vulva, de ovarios, de mama, de próstata, de pulmón o piel o es una de las neoplasias hematológicas.
- 25
- Un método para el tratamiento de un cáncer en un animal de sangre caliente tal como un ser humano, puede comprender administrar a dicho animal 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 bevacizumab, en donde el cáncer es un cáncer de colon (que incluye el recto), de riñón, cerebral (por ejemplo un glioma), de mama o de pulmón.
- 30
- Un método para el tratamiento de un cáncer en un animal de sangre caliente tal como un ser humano, puede comprender administrar a dicho animal 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 bevacizumab.
- 35
- Un método para el tratamiento de un cáncer de pulmón de células NSCLC (NSCLC) 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 bevacizumab.
- 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 ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de bevacizumab. en el que ZD6474 y bevacizumab pueden cada uno administrarse opcionalmente junto a un vehículo o excipiente 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 ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de bevacizumab. en el que ZD6474 y bevacizumab pueden cada uno administrarse opcionalmente junto a un vehículo o excipiente 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 ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de bevacizumab. en el que ZD6474 y bevacizumab pueden cada uno administrarse opcionalmente junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable y en donde el cáncer es un cáncer de colon (que incluye el recto), páncreas, hepático, de esófago, de estómago, de riñón, de vejiga, de tiroides, de cabeza y cuello, cerebral, de cervix, de vulva, de ovarios, de mama, de próstata, de pulmón o de piel o es una de las neoplasias hematológicas.
- 55

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 bevacizumab. en donde ZD6474 y bevacizumab pueden cada uno administrarse opcionalmente junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable y en donde el cáncer es un cáncer de colon (que incluye el recto), de riñón, cerebral (por ejemplo glioma), de mama o de pulmón.

10 Un método para el tratamiento del cáncer colorrectal 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 bevacizumab. en el que ZD6474 y bevacizumab pueden cada uno administrarse opcionalmente junto a un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 Un método para el tratamiento de un cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) 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 bevacizumab. en el que ZD6474 y bevacizumab pueden cada uno administrarse opcionalmente junto a un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende ZD6474, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y bevacizumab en asociación con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

25 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un kit que comprende ZD6474, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y bevacizumab.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona un kit que comprende:

- a) ZD6474 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable en una primera forma de dosificación unitaria;
- b) bevacizumab en una segunda forma de dosificación unitaria; y
- c) un medio de recipiente para contener dichas primera y segunda formas de dosificación.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona un kit que comprende:

- 30
- a) ZD6474 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, junto a un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de dosificación unitaria;
 - b) bevacizumab 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.

35 Se puede dar a conocer el uso de ZD6474, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de bevacizumab 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.

40 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de bevacizumab 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.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de bevacizumab 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.

45 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona el uso de ZD6474 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y bevacizumab en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto anti-cancerígeno en un animal de sangre caliente tal como un ser humano en donde el cáncer es un cáncer de colon (que incluye el recto), de páncreas, hepático, de esófago, de estómago, de riñón, de vejiga, de tiroides, de cabeza y cuello, cerebral, de cérvix, de vulva, de ovarios, de mama, de próstata, de pulmones o de piel o es una de las neoplasias hematológicas.

Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona el uso de ZD6474 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y bevacizumab en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto anti-cancerígeno en un animal de sangre caliente tal como un ser humano en donde el cáncer es un cáncer de colon (que incluye el recto), de riñón, cerebral (por ejemplo glioma), de mama o pulmón.

5 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de bevacizumab 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 colorrectal.

10 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de bevacizumab 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 del colon o del recto.

15 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de bevacizumab 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 de células no pequeñas(NSCLC).

20 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de bevacizumab 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 de células no pequeñas.

25 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de bevacizumab 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 células no pequeñas del pulmón, o un tumor del colon o del recto o un tumor cerebral (por ejemplo glioma), riñón o mama.

30 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un tratamiento de combinación 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 bevacizumab; en el que el bevacizumab 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.

Tal tratamiento terapéutico incluye un efecto antiangiogénico y/o de permeabilidad vascular, un efecto anticancerígeno y un efecto antitumoral.

35 Un tratamiento de combinación de la presente invención como el definido en la presente memoria se puede lograr por medio de la administración simultánea, secuencial o independiente de los componentes individuales de dicho tratamiento. Un 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. La cirugía puede comprender la etapa de resección parcial o completa del tumor, antes, durante o después de la administración del tratamiento de combinación con ZD6474 descrito en la presente memoria.

40 Otros agentes quimioterápicos para uso opcional con un tratamiento de combinación de la presente invención incluyen los descritos en la solicitud de patente internacional WO 01/32651. Dicha quimioterapia puede cubrir cinco categorías principales de agente terapéutico:

(i) otros agentes antiangiogénicos, que incluyen agentes con dianas vasculares;

45 (ii) agentes citostáticos que incluyen inhibidores del factor de crecimiento tales como inhibidores de VEGF RTK como sorafenib y sunitinib, inhibidores de EGF RTK tales como cetuximab, panitumumab, gefitinib y erlotinib, e inhibidores de c-kit tales como imatinib;

(iii) modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo interferón);

(iv) anticuerpos (por ejemplo edrecolomab); y

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

(vi) terapias antisentido;

(vii) métodos de terapia génica; y

(ix) métodos de inmunoterapia.

5 Ejemplos particulares de agentes quimioterapéuticos para uso con un tratamiento de combinación de la presente invención son raltitrexed, pemetrexed, etoposida, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, gemcitabina, topotecan, irinotecan (CPT-11), 5-fluorouracilo (5-FU, (que incluye capecitabina)), doxorubicina, ciclofosfamida, temozolomida, hidroxiurea, sorafenib, sunitinib, cetuximab, panitumumab, gefitinib, erlotinib e imatinib. Tales combinaciones se espera que sean particularmente útiles para el tratamiento del cáncer de colon (que incluye el recto), de páncreas, hígado, esófago, estómago, riñón, vejiga, tiroides, cabeza y cuello, cerebral, de cérvix, vulva, ovarios, de mama, de próstata, pulmón y piel, que incluye malignidades hematológicas.

10 Tales combinaciones se espera que sean más particularmente útiles para el tratamiento del cáncer colorrectal, cáncer de células no pequeñas (NSCLC), cáncer renal, tumores cerebrales (por ejemplo glioma) y cáncer de mama. Tales combinaciones se espera que sean más particularmente útiles para el tratamiento del cáncer colorrectal cáncer, cáncer de células no pequeñas (NSCLC), y cáncer de mama.

15 La administración de una combinación triple de ZD6474, bevacizumab y un inhibidor de EGF RTK tal como cetuximab, panitumumab, gefitinib o erlotinib puede producir efectos tales como efectos anti-tumorales, mayores que los conseguidos con cualquiera de ZD6474, bevacizumab y un inhibidor de EGF RTK usado solo, mayores que los conseguidos con la combinación de ZD6474 y bevacizumab, mayores que los conseguidos con la combinación de ZD6474 y un inhibidor de EGF RTK, mayores que los conseguidos con la combinación de bevacizumab y un inhibidor EGF RTK.

20 Podría proporcionarse el uso de ZD6474 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y bevacizumab y un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico tirosina quinasa en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto reductor antioangiogénico y/o vascular en un animal de sangre caliente tal como un humano.

25 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo bevacizumab y un inhibidor del receptor tirosina quinasa del factor de crecimiento epidérmico en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto anti-cancerígeno en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

30 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo bevacizumab y un inhibidor del receptor tirosina quinasa del factor de crecimiento epidérmico en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto anti-tumoral en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

35 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona el uso de ZD6474 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y bevacizumab y un inhibidor del receptor tirosina quinasa del factor de crecimiento epidérmico en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto anti-cancerígeno en un animal de sangre caliente tal como un ser humano en donde el cáncer es un cáncer de colon (que incluye el recto), de riñón, cerebral (por ejemplo glioma), de mama o pulmón.

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 ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de bevacizumab y antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de un inhibidor de EGF RTK.

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 ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de bevacizumab y antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de un inhibidor de EGF RTK.

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 bevacizumab y antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de un inhibidor de EGF RTK.

50 Un método para el tratamiento de un cáncer en un animal de sangre caliente tal como el ser humano, puede comprender administrar a dicho animal una cantidad eficaz de ZD6474 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de bevacizumab y antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de un inhibidor de EGF RTK, en donde el cáncer es un cáncer de colon (que incluye el recto), de riñón, cerebral (por ejemplo glioma), mama o pulmón.

55 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad eficaz de ZD6474 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable y la administración simultánea, secuencial o

- 5 separada de una cantidad eficaz de bevacizumab, en donde el bevacizumab puede administrarse junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y la administración simultánea, secuencial o separada de una cantidad eficaz de un inhibidor de EGF RTK, opcionalmente junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, a un animal de sangre caliente tal como el ser humano que necesite tal tratamiento terapéutico. Los inhibidores de EGF RTK particulares incluyen cetuximab, panitumumab, gefitinib y erlotinib.
- 10 La administración de una combinación triple de ZD6474, bevacizumab y radiación ionizante puede producir efectos, tales como efectos antitumorales, mayores que los conseguidos con ZD6474, bevacizumab y radiación ionizante usados por separado, mayores que los conseguidos con la combinación de ZD6474 y bevacizumab, mayores que los conseguidos con la combinación de ZD6474 y radiación ionizante, y mayores que los conseguidos con la combinación de bevacizumab y radiación ionizante.
- 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 bevacizumab y antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de radiación ionizante.
- 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 bevacizumab 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 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 bevacizumab, y antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de radiación ionizante, en donde el cáncer es un cáncer de colon (que incluye el recto), pancreático, hepático, de esófago, de estómago, de riñón, de vejiga, tiroideo, de la cabeza y del cuello, cerebral, de cervix, de vulva, de ovarios, de mama, de próstata, de pulmón o piel o es una de las neoplasias hematológicas.
- 30 Un método para el tratamiento de un cáncer en un animal de sangre caliente tal como el ser humano, puede comprender administrar a dicho animal una cantidad eficaz de ZD6474 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de bevacizumab y antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de radiación ionizante, en donde el cáncer es un cáncer de colon (que incluye el recto), de riñón, cerebral (por ejemplo glioma), mama o pulmón.
- 35 Un método para el tratamiento del cáncer colorrectal 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 bevacizumab 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 de células no pequeñas (NSCLC) 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 bevacizumab 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 bevacizumab y antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de radiación ionizante, en el que ZD6474 y bevacizumab pueden cada uno administrarse opcionalmente junto a un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. A
- 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 bevacizumab y antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de radiación ionizante, en el que ZD6474 y bevacizumab pueden cada uno administrarse opcionalmente junto a un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 55 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 bevacizumab y antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de radiación ionizante, en el que ZD6474 y bevacizumab 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 el ser humano, puede comprender administrar a dicho animal una cantidad eficaz de ZD6474 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de bevacizumab y antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de radiación ionizante, en donde ZD6474 y el bevacizumab pueden cada uno opcionalmente administrarse junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y en donde el cáncer es un cáncer del colon (que incluye el recto), de páncreas, de hígado, de esófago, de estómago, de riñón, de vejiga, de tiroides, de cabeza y de cuello, cerebral, de cérvix, de vulva, de ovarios, de mama, de próstata, de pulmón o de piel o es una de las malignidades hematológicas.
- 10 Un método para el tratamiento de un cáncer en un animal de sangre caliente tal como el ser humano, puede comprender administrar a dicho animal una cantidad eficaz de ZD6474 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de bevacizumab y antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de radiación ionizantes, en donde ZD6474 y el bevacizumab pueden cada uno opcionalmente administrarse junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y en donde el cáncer es un cáncer del colon (que incluye el recto), de riñón, cerebral (por ejemplo glioma), mama o pulmón.
- 15 Un método para el tratamiento del cáncer colorrectal 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 bevacizumab y antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de radiación ionizante, en el que ZD6474 y bevacizumab pueden cada uno administrarse opcionalmente junto a un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20 Un método para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) 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 bevacizumab y antes de, después de, o a la vez que, una cantidad eficaz de radiación ionizante, en el que ZD6474 y bevacizumab 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 bevacizumab 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 otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de bevacizumab en la fabricación de un medicamento para usar en la producción de un efecto anti-cáncer 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 proporciona el uso de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de bevacizumab en la fabricación de un medicamento para usar en la producción de un efecto anti-tumoral en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, que está siendo tratado con radiación ionizante.
- 40 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona el uso de ZD6474 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y bevacizumab en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto anti-cancerígeno en un animal de sangre caliente tal como un ser humano que está siendo tratado con la radiación ionizante, en donde el cáncer es un cáncer de colon (que incluye el recto), de páncreas, hepático, de esófago, de estómago, de riñón, de vejiga, de tiroides, de cabeza y cuello, cerebral, de cérvix, de vulva, de ovarios, de mama, de próstata, de pulmones o de piel o es una de las neoplasias hematológicas.
- 45 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona el uso de ZD6474 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y bevacizumab y un inhibidor del receptor tirosina quinasa del factor de crecimiento epidérmico en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto anti-cancerígeno en un animal de sangre caliente tal como un ser humano que está siendo tratado con la radiación ionizante, en donde el cáncer es un cáncer de colon (que incluye el recto), de riñón, cerebral (por ejemplo glioma), de mama o pulmón.
- 50 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de bevacizumab 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 colorrectal.
- 55 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de bevacizumab 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 del colon o recto.
- De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de bevacizumab 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 de células no pequeñas (NSCLC).

5 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de ZD6474, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de bevacizumab 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 de células no pequeñas.

10 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona el uso de ZD6474 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y bevacizumab y un inhibidor del receptor tirosina quinasa del factor de crecimiento epidérmico en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto anti-tumoral en un animal de sangre caliente tal como un ser humano que está siendo tratado con la radiación ionizante, en donde el tumor es un tumor del colon o del recto, de riñón, cerebral (por ejemplo glioma), de mama o pulmón.

15 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un tratamiento de combinación 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 bevacizumab, 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, bevacizumab y la radiación ionizante pueden administrarse a la vez, secuencialmente o por separado y en cualquier orden.

20 Un método para el tratamiento de un cáncer en un animal de sangre caliente tal como el ser humano, puede comprender administrar a dicho animal una cantidad eficaz de ZD6474 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de bevacizumab y antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de un inhibidor de EGF RTK, y antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de radiación ionizante, en donde el cáncer es un cáncer del colon (que incluye el recto), de páncreas, de hígado, de esófago, de estómago, de riñón, de vejiga, de tiroides, de cabeza y de cuello (por ejemplo glioma), cerebral, de cérvix, de vulva, de ovarios, de mama, de próstata, de pulmón o de piel o es una de las malignidades hematológicas.

25 Un método para el tratamiento de un cáncer en un animal de sangre caliente tal como el ser humano, puede comprender administrar a dicho animal una cantidad eficaz de ZD6474 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de bevacizumab y antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de un inhibidor de EGF RTK y antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de radiación ionizante, y en donde el cáncer es un cáncer del colon (que incluye el recto), de riñón, cerebral (por ejemplo glioma), mama o pulmón.

30 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona el uso de ZD6474 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y bevacizumab y un inhibidor de EGF RTK en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto anti-cancerígeno en un animal de sangre caliente tal como un ser humano que está siendo tratado con la radiación ionizante, en donde el cáncer es un cáncer de colon (que incluye el recto), de páncreas, hepático, de esófago, de estómago, de riñón, de vejiga, de tiroides, de cabeza y cuello, cerebral, de cérvix, de vulva, de ovarios, de mama, de próstata, de pulmones o de piel o es una de las neoplasias hematológicas.

35 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona el uso de ZD6474 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y bevacizumab y un inhibidor de EGF RTK en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto anti-cancerígeno en un animal de sangre caliente tal como un ser humano que está siendo tratado con la radiación ionizante, en donde el cáncer es un cáncer de colon (que incluye el recto), de riñón, cerebral (por ejemplo glioma), de mama o pulmón.

40 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona un tratamiento terapéutico de combinación que comprende la administración de una cantidad efectiva de ZD6474 o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y la administración de una cantidad efectiva de bevacizumab, opcionalmente junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y la administración de una cantidad efectiva de un inhibidor de EGF RTK, opcionalmente junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y la administración de una cantidad efectiva de radiación ionizante, a un animal de sangre caliente tal como un ser humano que necesite tal tratamiento terapéutico, en el que ZD6474, el bevacizumab, el inhibidor EGF RTK y la radiación ionizante pueden administrarse simultánea, secuencial o separadamente y en cualquier orden.

45 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 simultáneamente que, la administración de un medicamento o tratamiento de combinación que comprende ZD6474 y bevacizumab. 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 tratamiento de combinación que comprende ZD6474 y bevacizumab. Esto significa que ZD6474, bevacizumab 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, bevacizumab y radiación simultáneamente.

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

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

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.

- 10 De acuerdo con 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 solos, esto es, que cada uno, entre ZD6474 y bevacizumab usados solos o que cada uno, entre ZD6474, bevacizumab y radiación ionizante, usados solos.

- 15 De acuerdo con 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, esto es, que cada uno, entre ZD6474 y bevacizumab, usados solos o que cada uno, entre ZD6474, bevacizumab y radiación ionizante, usados solos.

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

- 20 De acuerdo con la presente invención, se define un tratamiento de combinación como el 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 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 ZD6474 o bevacizumab o radiación ionizante por separado. Además, el efecto del tratamiento de combinación es sinérgico si se obtiene un efecto beneficioso en un grupo de pacientes que no responde (o responde escasamente) a ZD6474 o bevacizumab o radiación ionizante por separado. 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 ZD6474 o de bevacizumab 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.

- 40 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.

- 45 Se espera que los tratamientos de combinación de la presente invención sean particularmente útiles en la profilaxis y tratamiento de enfermedades tales como el cáncer y el sarcoma de Kaposi. Los tratamientos de combinación de la presente invención se espera que ralenticen ventajosamente el crecimiento de tumores en el cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, que incluye mesotelioma pleural maligno, cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) y cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de mama, cáncer renal, cáncer de vejiga, cáncer de esófago, cáncer pancreático, cáncer de cuello y cabeza, cáncer de tiroides, cáncer de piel que incluye melanoma, carcinoma hepatocelular, glioma, neuroblastoma, cáncer gástrico, cáncer de próstata, cáncer cervical, cáncer de vulva y cáncer de ovarios y también en las malignidades hematológicas tales como leucemia, mieloma múltiple y linfoma. En particular tales tratamientos de combinación de la invención se espera que ralenticen ventajosamente el crecimiento de tumores sólidos primarios y recurrentes de, por ejemplo, colon (que incluye el recto), páncreas, hígado, esófago, estomago, riñón, vejiga, tiroides, cabeza y cuello, cerebro, cérvix, ovarios, mama, próstata, pulmón y piel y que incluye malignidades hematológicas. Se espera que los tratamientos de combinación de la presente invención ralenticen de modo ventajoso el crecimiento de los tumores en el cáncer colorrectal, cáncer de mama y cáncer de pulmón, incluidos el mesotelioma pleural maligno, el cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) y el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). 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 hígado, de esófago, de estómago, de tiroides, de cabeza y cuello, cerebral, de riñón, de vejiga, de cérvix, de vulva, de ovarios, de mama, de próstata, de pulmón y de piel y en particular el cáncer colorrectal y NSCLC. Más en especial, se espera que los tratamientos de combinación de la presente invención ralenticen de modo ventajoso el crecimiento de los tumores en el cáncer colorrectal. Más en especial, se espera que los tratamientos de combinación de la presente invención ralenticen de modo ventajoso el crecimiento de los tumores en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). Más en especial, se espera que los tratamientos de combinación de la presente invención ralenticen de modo ventajoso el crecimiento de los tumores en el cáncer de mama. Más en especial, se espera que los tratamientos de combinación de la presente invención ralenticen de modo ventajoso el crecimiento de los tumores en el cáncer pancreático. Más en especial, se espera que los tratamientos de combinación de la presente invención ralenticen de modo ventajoso el crecimiento de los tumores en el carcinoma hepatocelular. Más en especial, se espera que los tratamientos de combinación de la presente invención ralenticen de modo ventajoso el crecimiento de los tumores en el cáncer gástrico. Más en especial, se espera que los tratamientos de combinación de la presente invención ralenticen de modo ventajoso el crecimiento de los tumores en el cáncer de tiroides. Más en especial, se espera que los tratamientos de combinación de la presente invención ralenticen de modo ventajoso el crecimiento de los tumores de la cabeza y del cuello. Más en especial, se espera que los tratamientos de combinación de la presente invención ralenticen de modo ventajoso el crecimiento de los tumores cerebrales tales como gliomas y neuroblastomas. Más en especial, se espera que los tratamientos de combinación de la presente invención ralenticen de modo ventajoso el crecimiento de los tumores en el cáncer renal. Más en especial, se espera que los tratamientos de combinación de la presente invención ralenticen de modo ventajoso el crecimiento de los tumores en el cáncer de vejiga. Más en especial, se espera que los tratamientos de combinación de la presente invención ralenticen de modo ventajoso el crecimiento de los tumores en el cáncer de ovarios. Más en especial, se espera que los tratamientos de combinación de la presente invención ralenticen de modo ventajoso el crecimiento de los tumores en el cáncer de próstata. Más en especial, se espera que los tratamientos de combinación de la presente invención ralenticen de modo ventajoso el crecimiento de los tumores en el cáncer de piel. Más en especial, se espera que los tratamientos de combinación de la presente invención ralenticen de modo ventajoso el crecimiento de los tumores en el cáncer de la vulva. Más en especial, se espera que los tratamientos de combinación de la presente invención ralenticen de modo ventajoso el crecimiento de los tumores en el cáncer cervical. Más en especial, se espera que los tratamientos de combinación de la presente invención ralenticen de modo ventajoso el crecimiento de los tumores en el cáncer de esófago. Más en especial, se espera que los tratamientos de combinación de la presente invención ralenticen de modo ventajoso el crecimiento de los tumores de malignidades hematológicas tales como leucemia, mieloma múltiple y linfoma.

En otro aspecto de la presente invención, se espera que ZD6474 y bevacizumab, 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 bevacizumab, opcionalmente con radiación ionizante, inhiban el crecimiento de los tumores sólidos primarios y recurrentes que están asociados tanto al VEGF 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, cápsula, líquido o suspensión, para la administración nasal o la administración por inhalación, por ejemplo como un polvo o disolución, para inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión) por ejemplo como una disolución, suspensión o emulsión estéril, para la administración tópica, por ejemplo como una pomada o crema, para la administración rectal, por ejemplo como un supositorio, o la ruta de administración puede ser por inyección directa en el tumor o por administración regional o por administración local. En otras realizaciones de la presente invención, el ZD6474 del tratamiento de combinación puede administrarse por vía endoscópica, intratraqueal, intralesional, percutánea, intravenosa, subcutánea, intraperitoneal o intratumoral.

Preferiblemente, el ZD6474 se administra por vía oral.

Preferiblemente el bevacizumab se administra intravenosamente, preferiblemente por infusión intravenosa.

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 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 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 0,5-5 mg/kg.

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

- 5 Por ejemplo, en el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma metastásico del colon o recto, el bevacizumab se puede dar a una dosis de 5mg/kg de peso corporal dado una vez cada 14 días como una infusión intravenosa. La infusión inicial debería darse durante 90 minutos. Si la primera infusión es bien tolerada la segunda infusión se puede dar durante 60 minutos. Si la segunda infusión de 60 minutos es bien tolerada todas las infusiones posteriores pueden administrarse durante 30 minutos.
- Por ejemplo, para el tratamiento del cáncer colorrectal el bevacizumab usado en combinación con quimioterapia intravenosa basada en 5-FU se puede administrar como una infusión intravenosa (5mg/kg o 10mg/kg) cada 14 días hasta la progresión de la enfermedad.
- 10 La dosis recomendada de bevacizumab, cuando se usa en combinación con bolo-IFL (irinotecan, 5-FU, leucovorin), es 5mg/kg.
- La dosis recomendada de bevacizumab, cuando se usa en combinación con FOLFOX4 (oxaliplatino, ácido folínico y 5-FU), es 10mg/kg.
- Por ejemplo, en NSCLC el bevacizumab se puede dar a una dosis de 15mg/kg cada tres semanas.
- Por ejemplo, en NSCLC el bevacizumab se puede dar a una dosis de 7.5mg/kg cada tres semanas.
- 15 Por ejemplo, en el cáncer de mama metastásico la dosis recomendada de bevacizumab es 10mg/kg dados una vez cada 2 semanas o 15mg/kg dados una vez cada 3 semanas como una infusión intravenosa.
- Las dosificaciones y programaciones pueden variar según el estado particular de la enfermedad y el estado 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.
- 20 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 terapia de radiación usada incluirá por ejemplo el uso de rayos γ , rayos X, y/o la administración dirigida de radiación desde radioisótopos. Otras formas de factores que dañan el ADN también están incluidas en la presente invención, tales como microondas e irradiación UV. Por ejemplo, los rayos X se 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.
- 25 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 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.
- 35 La presente invención se refiere a combinaciones de bevacizumab 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 alcalinotérreo tal como una sal de calcio o de magnesio, una sal de amonio o, por ejemplo, una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfina o tris-(2-hidroxietil)amina.
- 40 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. Por ejemplo, el ZD6474 puede obtenerse según uno cualquiera de los procedimientos descritos en la solicitud de patente internacional WO 07/036713;
- 45 El bevacizumab está disponible comercialmente.
- 50 Se pueden usar los siguientes ensayos para demostrar la actividad del ZD6474 en combinación con el bevacizumab.

Modelo de xenoinjerto de carcinoma epidérmico de vulva humano A431

Los experimentos se realizaron en ratonas atímicas (genotipo suizo *nu/nu*, ≥ 6 semanas de edad). Los xenoinjertos de tumores humanos A431 se establecieron en los ratones del experimento mediante la inyección de 1×10^7 células

por ratón, mezcladas en una proporción de 1:1 con Matrigel, subcutáneamente en el flanco dorsal en un volumen de 100µl. El volumen de los tumores se evaluó al menos dos veces semanales mediante medidas bilaterales con un calibrador Vernier. Los ratones se aleatorizaron en grupos de tratamiento cuando el volumen del tumor alcanzó 0,2-0,4cm³ (día 0, esto fue después de 7 días en el Ejemplo 1 a continuación). Después de la aleatorización los ratones se trataron o bien el vehículo del fármaco (Control) o ZD6474 (25 mg/kg/día) se administraron oralmente (p.o.) una vez al día desde el día 0 hasta la finalización del estudio, o con bevacizumab (0,5 mg/kg, inyectado intraperitonealmente (i.p.) dos veces a la semana desde el día 0 hasta la finalización del estudio. Un grupo adicional de animales recibió una combinación de bevacizumab y ZD6474, usando las mismas dosis y programaciones que las usadas para el tratamiento con un solo agente.

10 La inhibición del crecimiento del tumor desde el comienzo del tratamiento se evaluó por comparación con las diferencias de volumen tumoral (mediana y media geométrica) 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 ZD6474 más bevacizumab con el crecimiento tumoral en los grupos en los que los animales recibieron un solo agente terapéutico.

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

Se puede usar un experimento análogo para observar la combinación de ZD6474 y bevacizumab y un EGF RTK.

Se puede usar un experimento análogo para observar la combinación de ZD6474 y bevacizumab y un EGF RTK con radiación ionizante.

20 **Ejemplo 1**

Después de la metodología descrita anteriormente, los ratones se aleatorizaron en cuatro grupos de tratamiento 7 días después de la implantación celular del tumor (tamaño e partida medio del tumor 0,21 cm³). Los ratones se trataron con dosis orales diarias de ZD6474, o dos veces a la semana (Martes y Viernes) dosis i.p. de bevacizumab, bien solo (Grupos II y III), o en combinación (Grupo IV). Los animales de control (Grupo I) recibieron solo los vehículos del fármaco. Los datos en la Tabla I muestran los volúmenes tumorales 20 días después de la aleatorización cuando los tumores de control alcanzaron aproximadamente 1,0 cm³.

Tabla I: Efectos antitumorales de bevacizumab y ZD6474 solo y en combinación en el modelo de xenoinjerto de tumor humano A431 en ratones sin sistema inmune

Grupo de tratamiento	Volumen tumoral A431 (cm ³)	
	Media geométrica	Mediana [intervalo intercuartílico]
I. Control (vehículos del fármaco) (n=14)	1.048	1,047 [0,919, 1,132]
II. Bevacizumab (0,5 mg/kg i.p.) (n=9)	0.553	0,528 [0,494, 0,590]
III. ZD6474 (25 mg/kg p.o.) (n=10)	0.149	0,164 [0,107, 0,203]
IV. Bevacizumab + ZD6474 (n=10)	0.114	0,127 [0,075, 0,166]

30 Los datos muestran que la combinación de ZD6474 y Avastin produce mayores efectos antitumorales, como evidencia el menor volumen tumoral, que el agente solo.

REIVINDICACIONES

1. ZD6474 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y bevacizumab para uso en el tratamiento de cáncer en un animal de sangre caliente tal como el ser humano.
- 5 2. ZD6474 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y bevacizumab para uso en el tratamiento del cáncer según la reivindicación 1 en donde el animal de sangre caliente tal como el ser humano está siendo tratado con radiación ionizante.
- 10 3. ZD6474 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y bevacizumab para uso en el tratamiento del cáncer según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en donde el cáncer es un cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, que incluye mesotelioma pleural maligno, cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) y cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de mama, cáncer renal, cáncer de vejiga, cáncer esofágico, cáncer pancreático, cáncer de cabeza y de cuello, cáncer de tiroides, cáncer de piel, que incluye melanoma, carcinoma hepatocelular, glioma, neuroblastoma, cáncer gástrico, cáncer de próstata, cáncer cervical, cáncer de la vulva o cáncer de ovario o una de las malignidades hematológicas.
- 15 4. ZD6474 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y bevacizumab para uso en el tratamiento del cáncer según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en donde el cáncer es un cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) o cáncer colorrectal o cáncer renal, cerebral o de mama.
- 20 5. ZD6474 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y bevacizumab para uso en el tratamiento del cáncer según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en donde el cáncer es un cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) o cáncer colorrectal.
- 20 6. Una composición farmacéutica que comprende ZD6474, o su sal farmacéuticamente aceptable, y de bevacizumab en asociación con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
7. Un kit que comprende ZD6474, o su sal farmacéuticamente aceptable, y bevacizumab.
- 25 8. ZD6474 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y bevacizumab para uso en el tratamiento del cáncer según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en donde ZD6474 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y bevacizumab se administran simultáneamente, secuencialmente o separadamente.
9. ZD6474 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y bevacizumab y un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico tirosina quinasa para uso en el tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente tal como el ser humano.