



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(21) PI 0715504-2 A2**



(22) Data de Depósito: 01/08/2007  
(43) Data da Publicação: 06/05/2014  
(RPI 2261)

(51) *Int.Cl.*:  
A61K 31/522  
A61P 25/02

**(54) Título:** MÉTODOS E PREPARAÇÕES FARMACÊUTICAS A FIM DE CONTRIBUIR PARA O TRATAMENTO DE NEUROPATIA INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA.

**(57) Resumo:**

**(30) Prioridade Unionista:** 01/08/2006 US 60/821.082

**(66) Prioridade Interna:** 860446

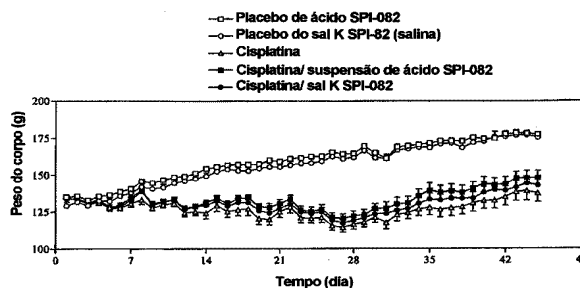
**(73) Titular(es):** Spectrum Pharmaceuticals, Inc.

**(72) Inventor(es):** DORLA MIREJOVSKY, Guru Reddy, Luigi Lenaz

**(74) Procurador(es):** NELLIE ANNE DANIEL-SHORES

**(86) Pedido Internacional:** PCT US2007075008 de 01/08/2007

**(87) Publicação Internacional:** WO 2008/017000de 07/02/2008



# “MÉTODOS E PREPARAÇÕES FARMACÊUTICAS A FIM DE CONTRIBUIR PARA O TRATAMENTO DE NEUROPATIA INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA”

## Campo da Invenção

A presente invenção se refere a métodos e preparações farmacêuticas a fim de contribuir para o tratamento de neuropatia induzida por quimioterapia (por exemplo, induzida por cisplatina).

## Antecedentes da Invenção

Ao mesmo tempo em que os agentes quimioterapêuticos são vitais para o tratamento de câncer, seu uso pode estar limitado por efeitos colaterais tal como neuropatia, que pode resultar em pelo menos uma perda parcial da sensação corpórea. Um exemplo de um tal agente de quimioterapia é a cisplatina, a qual é empregada extensivamente no tratamento de diversos tipos de cânceres incluindo tumores ovariano, testicular e de bexiga (Williams e outros, (1979) Br. Med. J. 1: 1689-1691). Ao mesmo tempo em que a cisplatina pode produzir efeitos benéficos no tratamento de cânceres, a dose total que pode ser administrada é limitada por seus efeitos tóxicos no sistema nervoso periférico (Mollman, (1990) N. Engl. J. Med 322: 126-127). Especificamente, no exame patológico de pacientes tratados com cisplatina revela lesão seletiva ou perda de grandes fibras nervosas sensoriais, que podem resultar na perda de sensação em várias partes do corpo (Thompson e outros, (1984) Cancer 54: 1269-1275). A recuperação desta lesão do nervo é variável e muitos sobreviventes de câncer tratados com cisplatina sofrem de perda sensorial e lesão do nervo persistente. (Cavaletti e outros, (1994) Anticancer Res 14: 1287-1292).

Uma variedade de agentes tem mostrado atividade potencial como protetores de nervo contra lesão do nervo induzida por cisplatina em testes clínicos. Alguns destes agentes incluem um fragmento ACTH 4-9 com atividade do fator de crescimento (ORG2766) (Gerritsen e outros, (1990) N. Engl. J. Med. 322: 89-94), e as amifostina tios (Kemp e outros, (1996) J. Clin. Oncol. 14: 2101-2112) e glutathione (Pirovano e outros, (1992) Tumori 78: 253-257). Em estudos pré-clínicos, os compostos tais como fator de crescimento nervoso (Apfel e outros, (1992) Ann. Neurol. 31: 76-80), neurotrofina-3 (Gao e outros, (1995) Ann. Neurol. 38 (1): 30-37) e glutamato (Boyle e outros, (1999) J. Neuro-Oncol. 41: 107-116) têm mostrado uma capacidade de ajudar a prevenir a lesão do nervo causada por cisplatina. Ao mesmo tempo em que todos estes agentes têm mostrado o potencial para auxiliar na prevenção da lesão do nervo induzida por cisplatina, nesse ponto resta uma necessidade de agentes adicionais que podem obter esta função. A presente invenção produz um tal agente.

## Sumário da Invenção

A presente invenção é direcionada para composições que contêm leteprinim

(em quaisquer de suas várias formas incluindo sais e ácidos de leteprinin) e seu uso para contribuir para a prevenção de lesão do nervo induzida por quimioterapia (por exemplo, induzida por cisplatina) em pacientes com câncer. A presente invenção da mesma forma produz métodos de administração de leteprinin e formulações de leteprinin para ajudar a suavizar a neuropatia induzida por quimioterapia. Desse modo, a presente invenção abrange métodos e preparações farmacêuticas que podem ser empregadas para contribuir para a prevenção de lesão do nervo induzida por quimioterapia (por exemplo, induzida por cisplatina).

Especificamente, uma modalidade de acordo com a presente invenção inclui um método compreendendo administrar leteprinin (SPI-082) a um paciente, desse modo, contribuindo para o tratamento de neuropatia induzida por quimioterapia. Uma outra modalidade de acordo com a presente invenção inclui um método compreendendo administrar leteprinin (SPI-082) a um paciente, desse modo, contribuindo para o tratamento de neuropatia induzida por cisplatina. Outro método de acordo com a presente invenção compreende administrar um quimioterapêutico (por exemplo, cisplatina) para contribuir para o tratamento de um câncer e administrar leteprinin, desse modo, contribuindo para o tratamento de neuropatia induzida por quimioterapêutico (por exemplo, induzida por cisplatina). Outro método de acordo com a presente invenção compreende administrar cisplatina para contribuir para o tratamento de um câncer e administrar leteprinin, desse modo, contribuindo para o tratamento de neuropatia induzida por cisplatina.

De acordo com a presente invenção, administração de leteprinin pode preceder o início do tratamento com um quimioterapêutico (por exemplo, cisplatina) ou a administração de leteprinin pode começar após o início do tratamento com um quimioterapêutico (por exemplo, cisplatina). Em certas modalidades leteprinin pode ser administrada, sem limitação, menos do que uma vez por dia em uma base semanal (isto é, até seis vezes por sete dias por semana), mais preferivelmente duas vezes por semana (isto é, duas vezes por sete dias por semana). Um quimioterapêutico pode ser administrado, sem limitação, por qualquer quantidade eficaz até sua quantidade tóxica. Por exemplo, a cisplatina pode ser administrada duas vezes por semana. A leteprinin e administração quimioterapêutica (por exemplo, cisplatina) da mesma forma podem ocorrer substancialmente de forma simultânea. Quando a administração ocorrer substancialmente de forma simultânea, a leteprinin e o quimioterapêutico (por exemplo, cisplatina) podem ser parte de diferentes ou parte das mesmas preparações farmacêuticas. As doses adequadas de leteprinin podem incluir, sem limitação, de cerca de 25 mg/kg a cerca de 100 mg/kg, por exemplo, cerca de 50 mg/kg. Em uma modalidade, a leteprinin e, opcionalmente, outro agente ativo (s) podem ser formulados como uma

suspensão, opcionalmente, uma suspensão tamponada.

As modalidades da presente invenção, da mesma forma, incluem as preparações farmacêuticas compreendendo leteprinin nas quais a preparação farmacêutica é vendida com informação instrutiva que direcionam a administração da preparação farmacêutica para contribuir para o tratamento de uma neuropatia induzida por quimioterapêutico (por exemplo, induzida por cisplatina). Em certas modalidades, a informação instrutiva direcionará a administração da leteprinin de certo modo de um ou mais dos métodos descritos acima. As preparações farmacêuticas acompanhadas por tal informação instrutiva podem incluir leteprinin como apenas o ingrediente ativo ou pode, além disso, compreender pelo menos um outro agente ativo (por exemplo, um quimioterapêutico tipo cisplatina). Estas preparações farmacêuticas, da mesma forma, podem incluir outros ingredientes ativos ou inativos.

As preparações farmacêuticas de acordo com a presente invenção podem, da mesma, incluir aquelas compreendendo quimioterapêutico (por exemplo, cisplatina) e leteprinin nas quais o quimioterapêutico na preparação farmacêutica é pretendido para contribuir para o tratamento de um câncer e a leteprinin é pretendida para contribuir para o tratamento de neuropatia induzida por cisplatina.

#### Breve Descrição dos Desenhos

A figura 1 mostra o efeito da leteprinin nas mudanças induzidas por cisplatina no peso corporal.

A figura 2 mostra o efeito da leteprinin nas mudanças induzidas por cisplatina em percepção sensória como medido em um modelo de placa quente.

As figuras 3 e 4 mostram o efeito da leteprinin nas mudanças induzidas por cisplatina em amplitude de onda H e latência respectivamente.

A figura 5 mostra o efeito de leteprinin nas mudanças induzidas por cisplatina em velocidade de condução do nervo sensível (SNCV).

A figura 6 mostra o efeito da leteprinin nas mudanças induzidas por cisplatina em diâmetro axonal.

A figura 7 mostra o efeito da leteprinin nas mudanças induzidas por cisplatina em taxa g.

A figura 8 mostra o efeito da leteprinin nas mudanças na proporção de fibras degeneradas para não degeneradas em seguida à administração de cisplatina.

#### Descrição Detalhada

##### 1. Definições

Informação Instrutiva: Como empregado aqui, o termo "informação instrutiva" deve significar material acompanhando uma preparação farmacêutica que produz uma

descrição de como administrar a preparação farmacêutica. Esta informação instrutiva de modo geral é considerada como o "rótulo" para uma preparação farmacêutica. A informação instrutiva pode vir de muitas formas incluindo, sem limitação, uma inserção de papel, c.d. rom ou orientações para um local na rede contendo informação relacionada à preparação farmacêutica.

Pró-fármaco: Como empregado aqui, o termo "pró-fármaco" deve significar compostos que se transformam rapidamente *in vivo* em um composto útil na invenção, por exemplo, por hidrólise. Uma discussão completa de pró-fármacos é fornecida em Higuchi e outros, *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14, da Série A.C.S.D. Symposium, e em Roche (ed.), *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Substancialmente de Forma Simultânea: Como empregado aqui, o termo "substancialmente de forma simultânea" deve significar que duas preparações farmacêuticas (isto é, leteprinin e cisplatina) sendo administradas ao mesmo tempo. De acordo com esta definição, "mesmo tempo" deve ser interpretado incluir exatamente de forma simultânea, bem como, em cerca de dez minutos.

Tratar, Tratamento e Contribuindo para o Tratamento de: Como empregado aqui, os termos "tratar", "tratamento" e "contribuindo para o tratamento de" deve significar prevenir, inibir, reduzir, ou reverter parcialmente ou completamente o desenvolvimento da lesão do nervo seguida à administração de cisplatina. Com referência aos cânceres os termos incluem prevenir, retardar a progressão ou crescimento de, diminuir, ou eliminar um câncer incluindo um tumor sólido. Como tal, estes termos incluem ambas administração profilática e/ ou terapêutica médica, como adequado.

Como empregado aqui, o termo "duas vezes por semana" significa que uma preparação farmacêutica é administrada duas vezes em um período de 7 dias. Geralmente, estas administrações devem ser igualmente espaçadas durante o curso do período de 7 dias, mas esta característica não é necessária e as duas administrações podem ocorrer com qualquer espaçamento entre eles durante o curso período de 7 dias.

Como empregado aqui, o termo "leteprinin" se refere à propanamida de N-4-carboxifenil-3-(6-oxidropurin-9-il) e suas várias formas (por exemplo, formas de sal e ácido de leteprinin). A leteprinin também variavelmente é conhecida como AIT-082, SPI-082, e SPI-205.

Os métodos e as composições da leteprinin da presente invenção podem ser empregados para tratar neuropatia periférica associada pelo menos em parte com a administração de qualquer agente(s) quimioterapêutico. Exemplos de classes quimioterapêuticas incluem, mas não estão limitados a, agentes de alquilação, podofilotoxinas, terpenóides (por exemplo, taxanos e alcalóides de vinca), anti-metabólitos, antra-

ciclinas, (por exemplo, platinas), e outros agentes anti-tumorais. Alcalóides de vinca incluem, entre outros, vincristina, vimblastina, vinorelbina, e vindesina. Outros exemplos de agentes quimioterapêuticos incluem, mas não estão limitados a, etoposídeo, teniposídeo, cisplatina, carboplatina, oxaliplatina, paclitaxel, docetaxel, suramina, altretamina, clorambucila, citarabina, dacarbazina, docetaxel, etoposídeo, fludarabina, ifosfamida com mesna, tamoxifeno, teniposídeo, e tioguanina. A neuropatia periférica associada com a administração de drogas oncolíticas é descrita em C. M. Haskell, "Cancer Treatment" (5<sup>th</sup> Ed., W.B. Saunders, Philadelphia, 2001), Ch. 10, pp. 104-214. Em uma modalidade, a presente invenção é direcionada para tratar neuropatia periférica induzida por droga associada com a administração de alcalóides de vinca (por exemplo, vincristina), taxanos (por exemplo, paclitaxel/Taxol<sup>®</sup>), ou agentes de alquilação (por exemplo, cisplatina). Em outra modalidade, a presente invenção é direcionada para tratar neuropatia periférica induzida por droga associada com a administração de cisplatina.

A cisplatina é um agente anti-tumor geralmente empregada no tratamento de muitos tumores terapeuticamente refratários e comuns. A cisplatina é útil como um agente anti-câncer devido a seus efeitos como um Inibidor da síntese de DNA que impedem a divisão celular. Contra-correntemente, a neuropatia (isto é, lesão do nervo) é reconhecida como uma toxicidade limitadora de dose, com sintomas de desenvolvimento após uma dose cumulativa de mais do que cerca de 300 mg/m<sup>2</sup>. A neuropatia por cisplatina afeta predominantemente grande fibras nervosas sensoriais e é, de modo geral, associada com uma redução na amplitude do sinal, dos nervos sensoriais, resultando em uma profunda ataxia sensória incapacitante. Esta neuropatia pode continuar a progredir após cessar o tratamento da cisplatina. A presente invenção mostra que a leteprinim pode contribuindo para o tratamento ou prevenção de lesão do nervo induzida por cisplatina.

Dependendo das necessidades particulares do sujeito individual envolvido, as composições de leteprinim da presente invenção podem ser administradas em várias doses e regimes para produzir tratamentos eficazes. Que constituem uma quantidade eficaz da composição de leteprinim selecionada que irá variar com base nos fatores incluindo, mas não limitados a, a atividade do composto quimioterapêutico, a fisiologia do paciente, a condição ou doença do paciente, e o método/ frequência/ modo de administração do agente(s) quimioterapêutico e/ ou leteprinim. Inicialmente, a dosagem e regime de dosagem podem ser modulados para determinar a dosagem ideal para um paciente característico.

As concentrações de dosagem mínimas de leteprinim (peso da droga para o peso do paciente) eficazes em neuropatia induzida por quimioterapêutico atenuante

são de cerca de 25 mg/kg, de cerca de 30 mg/kg, de cerca de 35 mg/kg, de cerca de 40 mg/kg, ou de cerca de 45 mg/kg. As concentrações máximas de dosagem eficazes na neuropatia induzida por quimioterapêutico atenuante são de cerca de 100 mg/kg, 75 mg/kg, de cerca de 65 mg/kg, de cerca de 60 mg/kg, ou de cerca de 55 mg/kg. Uma  
5 concentração de dosagem eficaz em neuropatia induzida por quimioterapêutico (por exemplo, induzida por cisplatina) atenuante é de cerca de 50 mg/kg. As composições de leteprinin podem ser administradas menos do que uma vez por dia semanalmente com base em sete dias por semana (por exemplo, de três a seis vezes por semana), ou duas vezes por semana. Independente do regime, o intervalo de tempo entre as admi-  
10 nistrações não necessitam, mas podem ser iguais.

As composições de leteprinin podem ser administradas empregando um número de rotinas diferentes incluindo oralmente, topicamente, transdermicamente, intraperitonealmente, subcutaneamente, ou intravenosamente. As quantidades eficazes dos compostos, da mesma forma, podem ser administradas por meio de injeção no líquido  
15 cerebroespinal ou infusão diretamente no cérebro. Em uma modalidade, o modo de administração é administração subcutânea.

Os métodos da presente invenção podem ser afetados empregando leteprinin administrada a um paciente (por exemplo, mamífero com necessidade de tratamento) ou sozinha ou como uma formulação farmacêutica. Além disso, a leteprinin pode ser  
20 combinada com excipientes farmacêuticamente aceitáveis e materiais transportadores tais como diluentes sólidos inertes, soluções aquosas ou solventes orgânicos não tóxicos. Se desejado, estas formulações farmacêuticas podem, da mesma forma, conter agentes de estabilização e preservativos e outros mais, assim como quantidades menos de substâncias auxiliares tais como agentes de emulsificação ou de umectação,  
25 assim como agentes de tamponamento de pH e outros mais os quais realçam a eficácia do ingrediente ativo. O portador farmacêuticamente aceitável pode ser escolhido daqueles, geralmente, conhecidos na técnica, incluindo, mas não limitado a, albumina de soro humano, permutadores de íon, dextrose, alumina, lecitina, substâncias de tamponamento tais como fosfato, glicina, ácido sórbico, sorbato de potássio, propileno glicol, polietileno gli-  
30 col, e sais ou eletrólitos tais como sulfato de protamina, cloreto de sódio, ou cloreto de potássio. Outros portadores podem ser empregados. As composições líquidas podem, da mesma forma, conter fases líquidas ou além de ou para a exclusão de água. Os exemplos de tais fases líquidas adicionais são glicerina, óleos vegetais tais como óleo de caroço de algodão, ésteres orgânicos tais como oleato de etil, e emulsões de água-óleo. Em uma mo-  
35 dalidade, a formulação de leteprinin pode ser uma suspensão hidrofóbica opcionalmente tamponada. Em outra modalidade, a formulação de leteprinin pode ser uma suspensão líquida opcionalmente tamponada. As formulações podem ser tamponadas com tampões

convencionais (por exemplo, ácidos ou sais). Em outra modalidade, a formulação é tampoadada com, por exemplo, uma forma de ácido ou sal de leteprinin (por exemplo, forma de sal de potássio de leteprinin). Contudo em outra modalidade, a formulação de leteprinin é uma suspensão de lipídeo tamponada com a forma de sal de potássio de leteprinin.

## 5 Materiais e Métodos

### 1. Animais

Os ratos Dark Agouti fêmea de dez semanas de idade (Janvier, Le Genest-St-Isle, França) foram aleatoriamente distribuídos em 5 grupos experimentais: (a) um grupo de controle (n = 17) recebendo tratamento de placebo por suspensão de ácido de leteprinin subcutânea (s.c.); (b) um grupo de controle (n = 17) recebendo tratamento de placebo de sal de leteprinin s.c. (0,9% de NaCl); (c) um grupo tratado apenas com cisplatina (n = 17) (d) um grupo tratado com cisplatina (n = 17) recebendo um tratamento por suspensão de ácido de leteprinin s.c. de 50 mg/kg/d; e (e) um grupo tratado com cisplatina (n = 17) recebendo um tratamento de sal K de leteprinin s.c. a 50 mg/kg/d. Os animais foram alojados 2 por gaiola e mantidos em um ambiente com temperatura controlada (21-22°C) e um ciclo de luz-escuridão reverso (12 horas/ 12 horas) com alimento e água disponíveis *ad libitum*. Todos os experimentos foram realizados de acordo com normas institucionais.

### 20 2. Indução de neuropatia por cisplatina, tratamento farmacológico e esquema de teste e monitoramento

A neuropatia foi induzida por injeção intraperitoneal (i.p.) de solução de cisplatina a 0,1 mg/ml (Sigma, L'Isle d'Abeau Chesnes, França) duas vezes em uma semana durante 4 semanas em uma dose de 2 mg/kg por injeção. Os tratamentos com leteprinin foram realizados em uma base diária do primeiro dia de administração de cisplatina até o término do estudo (7 semanas). A cisplatina e o sal K de leteprinin foram dissolvidos em soluções estéreis de 0,9% de NaCl (salina). A suspensão de ácido de leteprinin e sua forma de placebo foram preparadas em uma solução de glicose a 5%. A suspensão de ácido de leteprinin e seu placebo e a solução de sal K de leteprinin foram preparadas recentemente todos os dias. O peso corporal e a taxa de sobrevivência foram registrados diariamente. Placa quente e os testes de eletromiografia (EMG) foram realizados uma vez por semana. Os nervos ciáticos de 5 animais em cada grupo foram colhidos na semana 5 para análise histológica.

### 3. Teste sensorial: placa quente

Os ratos foram individualmente colocados dentro de um cilindro de vidro (altura: 17 cm; diâmetro: 21 cm) em uma placa de aquecimento aquecida a 52°C (Meditate OTS 40, Microm, Francheville, Rhône, França). O comportamento do animal foi observado e registrado, em particular a lambida dos pés e o salto ajustado (saltando para



escapar do calor). O tempo necessário para sentir a dor térmica (como evidenciado pela lambida e salto) está relacionado com a sensibilidade térmica e tende a aumentar quando a sensibilidade térmica é diminuída.

#### 4. Eletromiografia

5 Os registros eletrofisiológicos foram realizados empregando uma eletromiografia Neuromatic 2000M (EMG) (Dantec, Les Ulis, França). Os ratos foram anestesiados por injeção intraperitoneal de 60 mg/kg de cloridrato de cetamina (Imalgene 500, Rhône  
10 Mérieux, Lyon, França) e 4 mg/kg de hialina (Rompum 2%, Bayer Pharma, Kiel, Alemanha). A temperatura normal do corpo foi mantida a 30°C com uma lâmpada de aquecimento e controlada por um termômetro de contato (Quick, Bioblock Scientific, Illkirch, França) colocada na superfície da cauda.

O reflexo de onda H foi registrado no músculo da almofada da pata traseira após estimulação do nervo ciático. Um eletrodo de referência e uma agulha de base foram colocados sobre as costas inferiores do rato. O nervo ciático foi estimulado com  
15 um único pulso de 0,2 ms em intensidade supra-máxima. A amplitude (mV) e a latência das ondas H foram registradas.

A velocidade de condução do nervo sensível (SNCV) foi, da mesma forma, registrada. Os eletrodos na pele da cauda foram colocados como segue: uma agulha de referência inserida na base da cauda e uma agulha de ânodo colocadas 30 mm distante da agulha de referência na direção da extremidade da cauda. Um eletrodo de agulha  
20 de base foi inserido entre as agulhas de referência e o ânodo. O nervo caudal foi estimulado com uma série de pulsos 20 (durante 0,2 ms) a uma intensidade de 12,8 mA. A velocidade foi expressada em m/s.

#### 5. Análise morfométrica

25 No término do estudo, cinco animais por grupo foram designados para análise histológica a fim de avaliar o efeito de 50 mg/kg de leteprinin em mudanças patológicas induzida por cisplatina. Estes animais foram anestesiados com uma injeção intraperitoneal de 100 mg/kg de Imalgene 500. Um segmento de 5 mm do nervo ciático foi excisado para histologia. O tecido foi fixado durante a noite com uma solução de glutaraldeído a 4% (Sigma, L'Isle d'Abeau-Chesnes, França) em solução tamponada de fosfato  
30 (pH = 7,4) e mantida em 30% de sacarose a +4°C até o uso. As amostras do nervo foram pós-fixadas em uma solução de tetróxido de ósmio a 1% (Sigma, L'Isle d'Abeau-Chesnes, França) em solução de tamponamento de fosfato durante 2 horas, desidratadas em solução de álcool em série, e incrustadas em Epon. Os tecidos incrustados foram  
35 em seguida colocados a +70°C durante 3 dias para permitir a polimerização da cera do tecido. As seções transversas de 1,5 µm foram cortadas com um micrótomo, tingidas com uma solução de azul de toluidina a 1% (Sigma, L'Isle d'Abeau-Chesnes,

França) durante 2 minutos, desidratadas e montadas em Eukitt.

Uma seção de cada amostra de nervo ciático foi examinada empregando um microscópio óptico (Nikon, Tokyo, Japão). A análise foi realizada na superfície inteira da seção empregando software de imagem de análise digital semi-automatizado (Bio-  
 5 com, França). Para cada fibra, os tamanhos de mielina e axonal foram automaticamente calculados e relatados na área de superfície ( $\mu\text{m}^2$ ). Estes dois parâmetros foram empregados para calcular a área equivalente da taxa g (diâmetro axonal/ diâmetro da fibra) de cada fibra (isto é,  $[A/(A+M)]^{0,5}$ , A = área axonal, M = área de mielina), indicativa da espessura relativa da bainha de mielina. A espessura da mielina é inversamente propor-  
 10 cional à taxa g.

O número de fibras degeneradas foi em seguida contado manualmente por um operador. As fibras mielinadas sem axônios, mielina redundante, e bainhas de aparência de fibras muito grande de uma espessura comparada a seu diâmetro axonal foram considerados fibras suportando os processos de degeneração.

#### 6. Análise dos dados

O peso corporal foi comparado sobre o curso do experimento por análise bidirecional da variância (ANOVA). Os dados comportamentais, eletrofisiológicos e histológicos foram analisados para cada momento individual por ANOVA, seguido por Fisher Protected Least Significant Difference como testes *post-hoc* (PLSD). O nível de significância foi ajustado em  $p < 0,05$ . Os resultados são expressados como erro da média  $\pm$  padrão da média (s.e.m.).

### RESULTADOS

#### 1. Peso corporal

Em comparação com os ratos de controle mostrando um ganho de peso progressivo do princípio ao fim do estudo, todos os animais recebendo cisplatina demonstraram perda de peso acentuada já no dia seguinte à administração de cisplatina ( $p \leq 0,001$ , ANOVA bidirecional) (Veja, Figura 1). A perda de peso mais severa foi observada durante a terceira e quarta semanas de administração de cisplatina. Após a abstinência do tratamento da cisplatina, os ratos mostraram ganho de peso progressivo,  
 25 mas permaneceram abaixo (cerca de 20%) do nível de controles. Estes resultados demonstram que o tratamento com ácido de leteprinim ou sal K de leteprinim não preveniu o aparecimento de interrupção do crescimento, mas foi associado com um perfil de crescimento melhorado quando comparado ao grupo tratado somente com cisplatina (cerca de 10% acima do grupo tratado somente com cisplatina).

#### 2. Teste sensorial: placa quente

A figura 2 mostra que de 2 semanas para a frente, os ratos do grupo tratado somente com cisplatina demonstraram um aumento significativo em avaliações de la-

tência limiar quando comparado aos grupos de controle ( $p \leq 0,05$ , teste PLSD de Fisher). A disfunção mais severa foi observada na semana 4 (a última semana de administração de cisplatina) com um tempo de avaliação de cerca de 30% acima dos grupos de controle. Até o término do estudo, os animais do grupo tratado somente com cisplatina não recuperaram o nível de desempenho dos animais de controle.

Como, da mesma forma, visto na Figura 2, o tratamento com ácido de leteprinim ou com sal K de leteprinim melhora significativamente o desempenho da placa quente dos ratos tratados com cisplatina ( $p \leq 0,05$ , teste PLSD de Fisher). Os efeitos significantes foram observados da semana 3 até a semana 7. Na semana 4, em que a disfunção por cisplatina severa foi observada, os ratos tratados com cisplatina com ácido de leteprinim ou com sal K de leteprinim mostraram um tempo de avaliação de apenas de cerca de 15% acima dos valores de controle. Ao término do estudo (semana 7), o desempenho dos ratos tratados com cisplatina recebendo ácido de leteprinim ou com sal K de leteprinim foi comparável a aqueles ratos de controle. Estes resultados demonstram que a leteprinim pode contribuir para a prevenção de patologias associadas com o tratamento da cisplatina.

### 3. Avaliações eletrofisiológicas

#### a. Amplitude de onda H

Como mostra na Figura 3, uma redução significativa na amplitude da onda H foi observada no grupo de tratado somente com cisplatina tão cedo quanto 1 semana após a iniciação da administração de cisplatina. A redução mais severa na amplitude da onda H ocorreu na semana 4, em que a perda excedeu 45% dos níveis de controle. A recuperação começa após a abstinência do tratamento da cisplatina (pontos do tempo pós-cisplatina) e foi completo na semana 7 (término do estudo).

Ratos com cisplatina tratados com ácido de leteprinim ou com sal K de leteprinim demonstraram desempenho de onda H melhorado quando comparado ao grupo tratado somente com cisplatina. Estas diferenças foram evidentes já na semana 2. Na semana 4 em que a perda da amplitude de onda H foi máxima no grupo tratado somente com cisplatina, os ratos com cisplatina receberam leteprinim mostradas nas amplitudes de onda de cerca de somente 20% abaixo os valores de controle. Durante a semana 5, os ratos com cisplatina tratados com leteprinim recuperada para a avaliação da onda dos ratos de controle. Estes resultados, da mesma forma, demonstram que a leteprinim pode ajudar a prevenir ou aliviar mudanças fisiológicas associadas com a administração de cisplatina.

#### b. Latência de onda H

A Figura 4 mostra uma extensão significativa de latência de onda H no grupo tratado somente com cisplatina partindo da semana 2 quando a aquela dos ratos de

controle ( $p \leq 0,05$ , teste de Fisher). A alteração mais severa foi observada na semana 4 com uma avaliação de estendida para cerca de 12%. Os ratos tratados somente com cisplatina recuperam completamente esta medida durante a semana 7.

O tratamento com ácido de leteprinin ou com sal K de leteprinin significante-  
mente atenuou a alteração de latência de onda H induzida por cisplatina ( $p \leq 0,05$ , tes-  
te de Fisher). Na semana 4 em que a alteração foi máxima no grupo tratado somente  
com cisplatina, apenas cerca de 4% da extensão da avaliação da latência (quando  
comparado com valor de controle) foi observada nos grupos com cisplatina recebendo  
tratamento de leteprinin.

#### 10 c. Velocidade de condução do nervo sensível

Um aumento progressivo na SNCV foi observado no grupo com cisplatina inici-  
ado já na semana 1 ( $p \leq 0,05$ , teste de Fisher) (Figura 5). A disfunção mais severa foi  
observada na semana 4 com uma avaliação de cerca de 15% abaixo do valores de con-  
trole. A recuperação iniciou em 5 semanas porém o desempenho não voltou a controlar os  
níveis.

O tratamento com leteprinin significativamente melhora o desempenho da  
SNCV de ratos tratados com cisplatina. Na semana 4 em que a disfunção de SNCV foi  
máxima no grupo tratado somente com cisplatina, a disfunção associada com ratos com  
cisplatina recebendo leteprinin foi no máximo de 7% abaixo do valor de controle. Na  
semana 7, o desempenho dos ratos com cisplatina tratados com leteprinin foi compa-  
rável com aqueles dos ratos de controle.

### 4. Análise morfométrica

#### a. Diâmetro axonal

Não houve diferença estatística entre os grupos ( $p > 0,05$ , ANOVA) (Figura 6),  
apesar de que os diâmetros axonais das fibras nervosas colhidas dos ratos tratados  
somente com cisplatina foram ligeiramente maiores do que aquelas dos outros grupos.  
O tratamento com leteprinin não modificou significativamente o tamanho axonal dos  
ratos tratados com cisplatina.

#### b. Espessura da mielina

Não existiram diferenças estatísticas entre os grupos quanto à espessura da  
bainha de mielina das fibras nervosas ( $p > 0,05$ , ANOVA) (Figura 7).

#### c. Porcentagem das fibras degeneradas

Como mostra na Figura 8, a proporção das fibras degeneradas nos nervos ciá-  
ticos do grupo tratado somente com cisplatina foi significativamente maior do que aque-  
le dos ratos de controle ( $p \leq 0,05$ , teste de Fisher). Além disso, o tratamento com lete-  
prinin significativamente reduziu a proporção das fibras degeneradas nos nervos ciáti-  
cos dos ratos tratados com cisplatina.

Os resultados descritos mostram a administração quimioterapêutica (neste caso, cisplatina) induz a disfunção acentuada do nervo indicados pela alteração de ambos o sinal de onda H (amplitude reduzida e latência estendida) e SNCV, assim como, pela reatividade atrasada a quente. Estes sinais de neuropatia sensorial foram suportados pelos resultados histológicos mostrando um aumento significativo na proporção das fibras do nervo ciático mostrando características de degeneração axonal, apesar de que a natureza destas fibras afetadas (sensorial ou motora) não foi identificada.

Os resultados descritos, também, demonstram que o tratamento com leteprinin podem acentuadamente atenuar a disfunção nervosa induzida por quimioterapêutico (neste caso, induzida por cisplatina) e podem acelerar a recuperação deste distúrbio. Estes melhoramentos foram evidentes em muitos parâmetros estudados (amplitude de onda H e latência, SNCV e degeneração axonal) e aparentaram estar em boa correlação com melhoramentos observados no teste de placa quente.

Os resultados histológicos mostraram que o diâmetro axonal do grupo tratado somente com cisplatina foi ligeiramente aumentado. Isto poderia representar a degeneração axonal, um fenômeno observado como uma consequência da administração de cisplatina no desenvolvimento do cérebro do rato (Rzeski e outros, (2004) Ann. Neurol. 56 :351-360). O tratamento com leteprinin aparentou prevenir completamente esta tumefação axonal. Em resumo, os resultados descritos mostram que o tratamento diário com leteprinin pode melhorar a neuropatia sensorial relacionada com a cisplatina.

As preparações farmacêuticas contendo os ingredientes ativos descritos são adequadas para administração a humanos ou outros mamíferos. Tipicamente, as preparações farmacêuticas são estéreis, e não contêm compostos tóxicos, carcinogênicos, ou mutagênicos que devem causar uma reação adversa quando administrada. A administração da preparação farmacêutica pode ser realizada antes, durante, ou após o início da administração quimioterapêutica.

Um método da presente invenção pode ser efetuado empregando os ingredientes ativos como descrito acima, ou com um sal fisiologicamente aceitável, derivado, pró-fármaco, ou solvato deste. Os ingredientes ativos podem ser administrados como o composto puro, ou como uma preparação farmacêutica contendo outra ou ambas as entidades.

As preparações farmacêuticas incluem aquelas nas quais os ingredientes ativos são administrados em uma quantidade eficaz para obter seu propósito pretendido. Mais especificamente, uma "quantidade terapeuticamente eficaz" significa uma quantidade eficaz para prevenir o desenvolvimento de, para eliminar, para atrasar a progressão de, ou para reduzir o tamanho de um tumor sólido. A determinação de uma quantidade terapeuticamente eficaz está bem na capacidade daqueles versados na técnica,

especialmente à luz da descrição detalhada produzida aqui.

Uma "dose terapeuticamente eficaz" se refere àquela quantidade dos ingredientes ativos que resultados em obter o efeito desejado. A eficácia terapêutica e toxicidade de tais ingredientes ativos podem ser determinadas por procedimentos farmacêuticos padrão nas culturas de células ou animais experimentais, por exemplo, determinando o LD<sub>50</sub> (a dose letal para 50% da população) e o ED<sub>50</sub> (a terapeuticamente eficaz em 50% da população). A relação da dose entre os efeitos terapêuticos e tóxicos é o índice terapêutico, que é expressado como a relação entre LD<sub>50</sub> e ED<sub>50</sub>. Um índice terapêutico leve é preferido. Os dados obtidos podem ser empregados formulando uma faixa de dosagem para uso em humanos. A dosagem dos ingredientes ativos preferivelmente situa-se em uma faixa de concentrações circulantes que inclui o ED<sub>50</sub> com pequena ou não toxicidade. A dosagem pode variar nessa faixa dependendo da forma de dosagem empregada, e a rotina de administração empregada.

A dosagem e formulação exata é determinada por um médico especial em vista da condição do paciente. O intervalo e a quantidade da dosagem pode ser ajustada individualmente para produzir os níveis dos ingredientes ativos que são suficientes para manter os efeitos terapêuticos ou profiláticos.

A quantidade da preparação farmacêutica administrada pode ser dependente no indivíduo sendo tratado, no peso do indivíduo, a severidade da aflição, o modo de administração, e o julgamento na prescrição do médico.

Os ingredientes ativos podem ser administrados sozinhos, ou em mistura com um portador farmacêutico selecionado com referência a rotina pretendida da administração e pratica farmacêutica padrão. As preparações farmacêuticas para uso de acordo com a presente invenção, desse modo, podem ser formuladas de um modo convencional empregando um ou mais portadores fisiologicamente aceitáveis compreendendo excipientes e auxiliares que facilitam o processo dos ingredientes ativos nas preparações que podem ser empregadas farmaceuticamente.

Quando uma quantidade terapeuticamente eficaz dos ingredientes ativos é administrada, a preparação pode ser na forma de uma solução aquosa aceitável parenteralmente, sem pirogênio. A preparação de tais soluções parenteralmente aceitáveis, tendo consideração devida ao pH, isotonicidade, estabilidade, e outros mais, é na versatilidade da técnica. Uma preparação preferida para injeção intravenosa tipicamente conterá um veículo isotônico apesar de que esta característica não ser necessária.

Para uso veterinário, os ingredientes ativos são administrados como uma formulação adequadamente aceitável de acordo com a pratica veterinária normal. O veterinário pode facilmente determinar o regime de dosagem que é mais adequado para um animal específico.

Várias adaptações e modificações das modalidades podem ser preparadas e empregadas sem afastar-se da avaliação e espírito da presente invenção quem pode ser praticadas diferente de como especificamente descrito aqui. A descrição acima é pretendida ser ilustrativa, e não restritiva. A escopo da presente invenção é para ser determinado apenas pelas reivindicações.

Os termos e expressões que têm sido empregados aqui são empregados como termos de descrição e não de limitação, e não existe intenção no uso de tais termos e expressando equivalentes das características mostradas e descritas, ou porções destes, sendo reconhecido que várias modificações são possíveis sem o escopo da presente invenção reivindicada. Além do mais, qualquer uma ou mais características de qualquer modalidade da presente invenção pode ser combinada com qualquer uma ou mais outras características de qualquer outra modalidade da presente invenção, sem afastar-se do escopo da presente invenção.

A não ser que de outra forma indicado, todos os números expressam quantidades de ingredientes, propriedades tais como peso molecular, condições de reação, e assim por diante, empregadas na especificação e reivindicações são para serem entendidas como sendo modificadas em todos os casos pelo termo "cerca de." Consequentemente, a não ser que indicado ao contrário, os parâmetros numéricos apresentados na especificação e reivindicações fixadas são aproximações que podem variar dependendo das propriedades desejadas procurando ser obtidos pela presente invenção. Nas muito mínimas, e não como uma tentativa para limitar a aplicação da doutrina de equivalentes para o escopo das reivindicações, cada parâmetro numérico deve, pelo menos ser interpretado à luz do número de dígitos significante relatado e por aplicação ordinária arredondando as técnicas. Apesar de que as faixas numéricas e parâmetros apresentando o escopo amplo da presente invenção são aproximações, os valores numéricos apresentados nos exemplos específicos são relatados tão precisamente quanto possível. Qualquer valor numérico, entretanto, inerentemente contem certos erros necessariamente resultando de desvio padrão encontrando seus respectivos testes de avaliações.

Os termos "um" e "uma" e "o" e similares referentes empregados no contexto descrevendo a invenção (especialmente no contexto das seguintes reivindicações) são para ser interpretados para cobrir ambos o singular e o plural, a não ser que de outra maneira indicado aqui ou claramente contradizendo o contexto. A recitação das faixas de valores aqui é meramente pretendida para servir como um método taquigráfico de referindo-se individualmente para cada valor separado sendo na faixa. A não ser que de outra maneira indicada aqui, cada valor individual é incorporado na especificação como se fossem individualmente relacionado aqui. Todos os métodos descritos aqui

podem ser realizados em qualquer ordem adequada a não ser que de outra maneira indicado aqui ou de outra maneira claramente contradizendo o contexto. O uso de qualquer e todos os exemplos, ou exemplares de linguagem (por exemplo, "tal como") produzidos aqui é pretendido meramente ser melhor esclarecido na invenção e não re-  
5 apresenta uma limitação no escopo da presente invenção, de outra maneira reivindicada. Sem linguagem na especificação deve ser interpretado como indicado por qualquer elemento essencial não reivindicado para a pratica da presente invenção.

Os agrupamentos dos elementos alternativos ou modalidades da presente invenção descritos aqui não são para serem interpretados como limitações. Cada mem-  
10 bro do grupo pode ser referido para e reivindicado individualmente ou em qualquer combinação com outros membros do grupo ou outros elementos apresentados aqui. É antecipado que um ou mais membros de um grupo pode ser incluído em, ou deletado de, um grupo por razões de conveniência e/ ou patenteabilidade. Quando qualquer tal, inclusão ou deleção ocorrer, a especificação é aqui considerada conter o grupo como  
15 modificado, desse modo cumprindo a descrição escrita de todos os grupos Markush empregados nas reivindicações anexas.

Certas modalidades desta invenção são descritas aqui, incluindo o modo mais conhecido para o inventores para realizar a invenção. Certamente, as variações naquelas certas modalidades devem tornar-se evidentes para aqueles de ordinário conhecimento na técnica na leitura da descrição antecedente. O inventor espera técnicos versados para emprego de tais variações quando adequada, e os inventores tencionam para a invenção ser praticada diferente do que especificamente descrito aqui. Consequentemente, esta invenção inclui todas as modificações e equivalentes do caso do indivíduo relacionado nas reivindicações anexas relativas a este assunto como permiti-  
20 do pela lei aplicável. Além do mais, qualquer combinação dos elementos descritos acima em todas as variações possíveis destes é abrangida pela invenção a não ser que de outra maneira indicada aqui ou de outra maneira claramente contradizendo o contexto.

Além disso, referencias numerosas tem sido preparadas para patentes e publicações impressas do princípio ao fim desta especificação. Cada uma das referencias acima citadas e publicações impressas são aqui individualmente incorporadas por referencia em sua totalidade.

No fechamento, é para ser entendido que as modalidades da presente invenção descrita aqui são ilustrativos dos princípios da presente invenção. Outras modificações que podem ser empregadas estão no escopo da presente invenção. Desse modo,  
35 por meio do exemplo, mas não de limitação, as configurações alternativas da presente invenção podem ser utilizadas de acordo com os ensinamentos aqui. Consequentemen-



te, a presente invenção não está limitada a aquelas precisamente como mostrada e descrita.

## REIVINDICAÇÕES

1. Método, **CARACTERIZADO** pelo fato de que, compreende:

5 administrar uma suspensão de leteprinin a um paciente com necessidade deste, desse modo, contribuindo para o tratamento de neuropatia induzida por quimioterapia.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a referida administração de leteprinin precede o início do tratamento com um agente quimioterapêutico; a referida administração de leteprinin começa após o início do tratamento com o referido agente quimioterapêutico; ou, a referida administração de leteprinin e o referida administração do agente quimioterapêutico ocorre substancialmente de forma simultânea.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a referida leteprinin é administrada seis vezes ou menos por semana.

15 4. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a referida leteprinin é administrada duas vezes por semana.

5. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a referida administração de leteprinin e a referida administração do agente quimioterapêutico ocorrem substancialmente de forma simultânea.

20 6. Método, de acordo com a reivindicação 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a referida leteprinin e o referido agente quimioterapêutico são parte da mesma preparação farmacêutica.

7. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a referida administração de leteprinin ocorre em uma dose de menos do que cerca de 100 mg/kg.

25 8. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a referida administração de leteprinin ocorre em uma dose de cerca de 50 mg/kg.

9. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido agente quimioterapêutico é selecionado de agentes de alquilação, podofilotoxinas, terpenóides, anti-metabólitos, antraciclinas, outros agentes anti-tumorais, e combinações destes.

30 10. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido agente quimioterapêutico é selecionado de vincristina vimblastina, vinorelbina, vindesina, etoposídeo, teniposídeo, cisplatina, carboplatina, oxaliplatina, paclitaxel, docetaxel, suramina, altretamina, clorambucila, citarabina, dacarbazina, docetaxel, etoposídeo, fludarabina, ifosfamida com mesna, tamoxifeno, teniposídeo, tioguanina, e combinações destes.

11. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de

que o referido agente quimioterapêutico é selecionado de agentes de alquilação, alcalóides de vinca, taxanos, e combinações destes.

12. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o referido agente quimioterapêutico é selecionado de vincristina, paclitaxel, cisplatina, e combinações destes.

13. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o referido agente quimioterapêutico é cisplatina.

14. Método, de acordo com a reivindicação 13, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a referida cisplatina é administrada duas vezes por semana.

15. Preparação farmacêutica, **CHARACTERIZADA** pelo fato de que contribui para o tratamento de neuropatia induzida por quimioterapia compreendendo uma suspensão de leteprinim.

16. Preparação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 15, **CHARACTERIZADA** pelo fato de que a referida leteprinim compreende uma dose de menos do que cerca de 100 mg/kg.

17. Preparação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 15, **CHARACTERIZADA** pelo fato de que a referida leteprinim compreende uma dose de cerca de 50 mg/kg.

18. Preparação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 15, **CHARACTERIZADA** pelo fato de ser na forma de uma suspensão.

19. Método, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que, compreende administrar uma suspensão de leteprinim a um paciente com necessidade deste, desse modo, contribuindo para o tratamento de neuropatia induzida por cisplatina.

20. Método, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que, compreende administrar a cisplatina para contribuir para o tratamento de um câncer e administrar uma suspensão de leteprinim a um paciente com necessidade deste, desse modo, contribuindo para o tratamento de neuropatia induzida por cisplatina.

21. Método, de acordo com a reivindicação 19, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a referida administração de leteprinim precede o início do tratamento com cisplatina ou a referida administração de leteprinim começa após o início do tratamento com cisplatina.

22. Método, de acordo com a reivindicação 20, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a referida leteprinim é administrada diariamente.

23. Método, de acordo com a reivindicação 20, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a referida cisplatina é administrada duas vezes por semana.

24. Método, de acordo com a reivindicação 20, **CHARACTERIZADO** pelo fato de

que a referida leteprinin é administrada diariamente e a referida cisplatina é administrada duas vezes por semana.

25. Método, de acordo com a reivindicação 20, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a referida administração de leteprinin e a referida administração de cisplatina ocorre substancialmente de forma simultânea.

26. Método, de acordo com a reivindicação 25, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a referida leteprinin e a referida cisplatina são parte da mesma preparação farmacêutica.

27. Método, de acordo com a reivindicação 19, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a referida administração de leteprinin ocorre em uma dose de menos do que cerca de 100 mg/kg.

28. Método, de acordo com a reivindicação 27, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a referida administração de leteprinin ocorre em uma dose de cerca 50 mg/kg.

29. Preparação farmacêutica, **CHARACTERIZADA** pelo fato de que compreende uma suspensão de leteprinin na qual a preparação farmacêutica é vendida com informação instrutiva direcionando a administração da referida preparação farmacêutica a um paciente com necessidades desta para contribuir para o tratamento de neuropatia induzida por cisplatina.

30. Preparação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 29, **CHARACTERIZADA** pelo fato de que a referida informação instrutiva direciona para que a referida administração da preparação farmacêutica preceda o início do tratamento com cisplatina ou que a referida administração da preparação farmacêutica começa após o início do tratamento com cisplatina.

31. Preparação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 29, **CHARACTERIZADA** pelo fato de que quando o tratamento da cisplatina e a referida administração da preparação farmacêutica têm ambos os começos, a referida informação instrutiva direciona para que a referida preparação farmacêutica seja administrada diariamente.

32. Preparação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 29, **CHARACTERIZADA** pelo fato de que quando o tratamento da cisplatina e a referida administração da preparação farmacêutica têm ambos os começos, a referida informação instrutiva direciona para que a referida cisplatina seja administrada duas vezes por semana.

33. Preparação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 29, **CHARACTERIZADA** pelo fato de que quando o tratamento da cisplatina e a referida administração da preparação farmacêutica têm ambos os começos, a informação instrutiva direciona para que a referida preparação farmacêutica seja administrada diariamen-

te e para que a referida cisplatina seja administrada duas vezes por semana.

34. Preparação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 29, **CARACTERIZADA** pelo fato de que quando o tratamento da cisplatina e a referida administração da preparação farmacêutica têm ambos os começos, a referida informação instrutiva direciona para que a referida administração da preparação farmacêutica e o referido tratamento da cisplatina ocorram substancialmente de forma simultânea.

35. Preparação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 34, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a referida preparação farmacêutica também compreende cisplatina.

36. Preparação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 29, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a referida informação instrutiva direciona para que a referida administração da preparação farmacêutica ocorra em uma quantidade para liberar uma dose de leteprininim de menos do que cerca de 100 mg/kg.

37. Preparação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 29, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a referida informação instrutiva direciona para que a referida administração da preparação farmacêutica ocorra em uma quantidade para liberar uma dose de leteprininim de cerca de 50 mg/kg.

38. Preparação farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende cisplatina e leteprininim na qual a referida cisplatina na referida preparação farmacêutica é pretendida para contribuir para o tratamento de um câncer e a referida leteprininim é pretendida para contribuir para o tratamento de cisplatina induzida neuropatia.

39. Preparação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 15, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a referida preparação é administrada subcutaneamente.

40. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 19, ou 20, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a referida leteprininim é administrada subcutaneamente.

41. Preparação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 15, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a referida leteprinininn compreende leteprininim em forma de ácido.

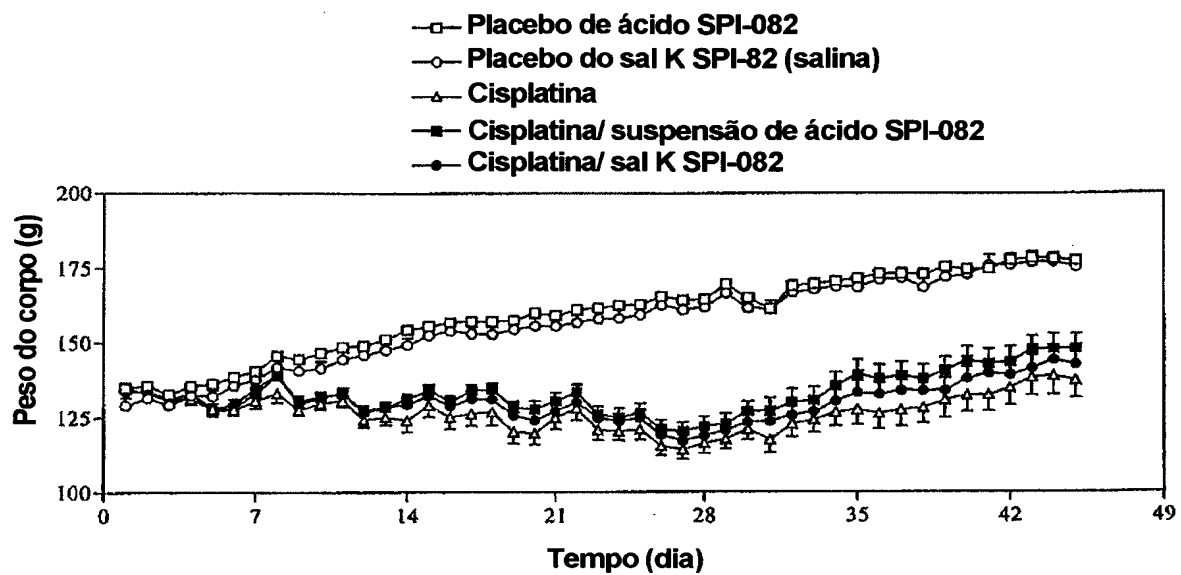
42. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 19, ou 20, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a referida leteprininim compreende leteprininim na forma de ácido.

43. Preparação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 15, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a referida leteprininim compreende leteprininim na forma de sal.

44. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 19, ou 20,

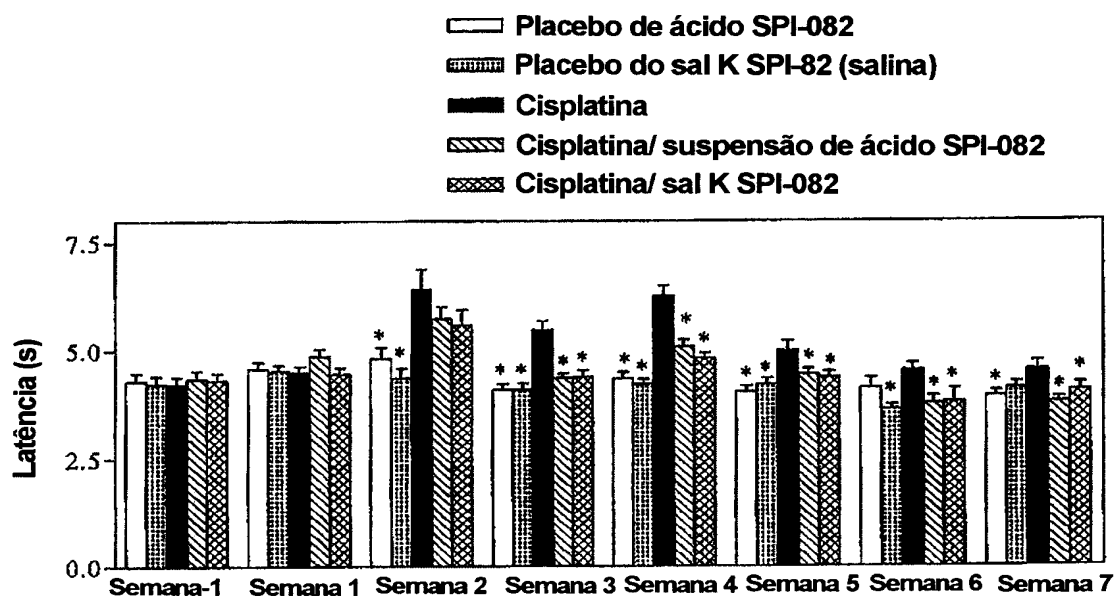
**CARACTERIZADO** pelo fato de que a referida leteprininim compreende leteprininim na forma de sal.

**Figura 1: Peso do Corpo**



Média  $\pm$  s.e.m

**Figura 2: Placa Quente**

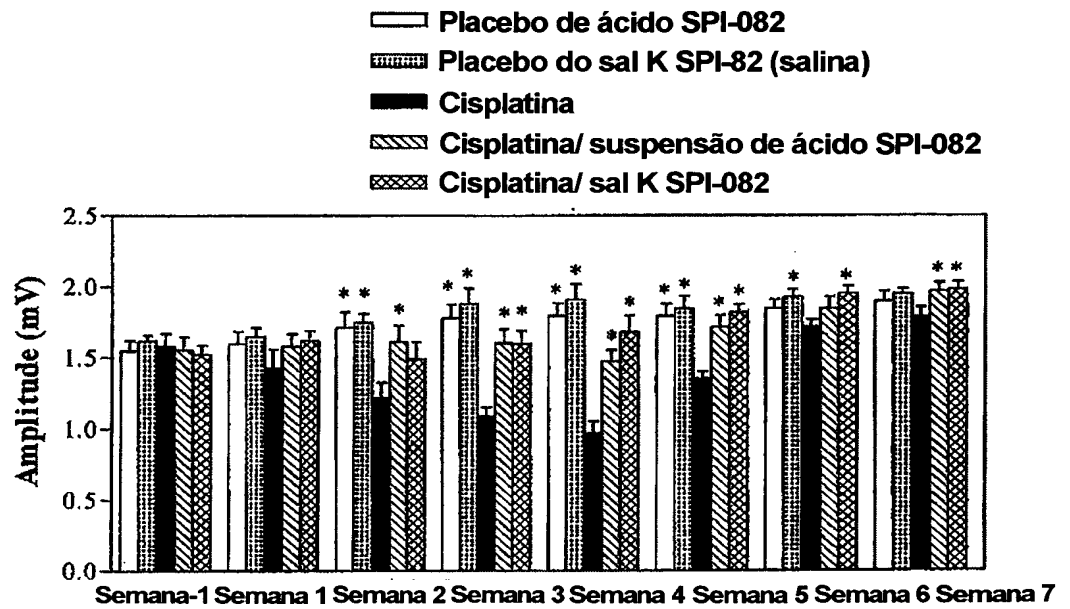


Média  $\pm$  s.e.m

\*  $p \leq 0,05$  (versus grupo de Cisplatina)



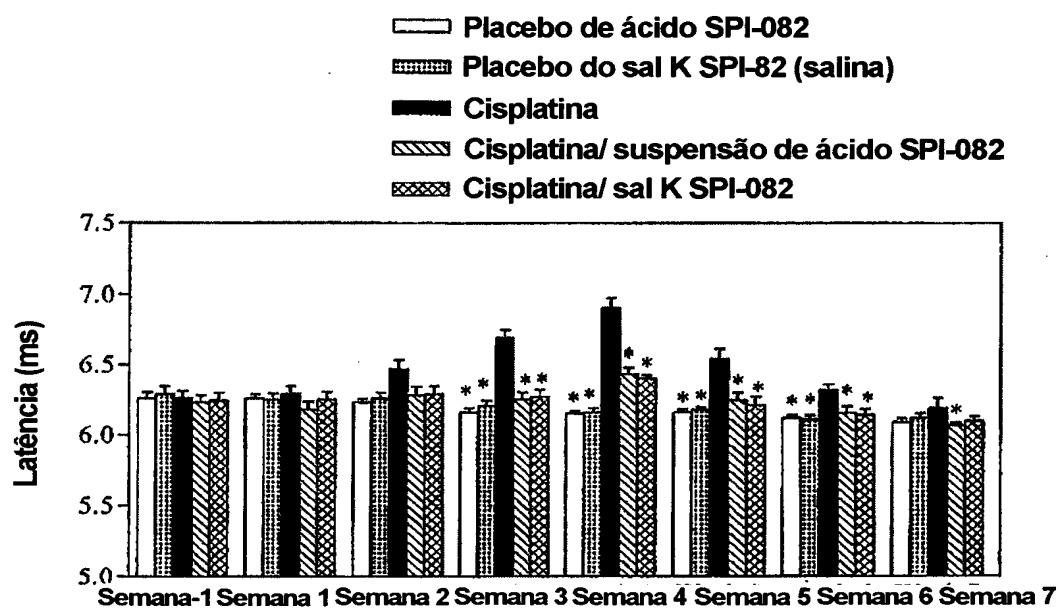
Figura 3: amplitude de onda H



Média  $\pm$  s.e.m

\*  $p \leq 0,05$  (versus grupo de Cisplatina)

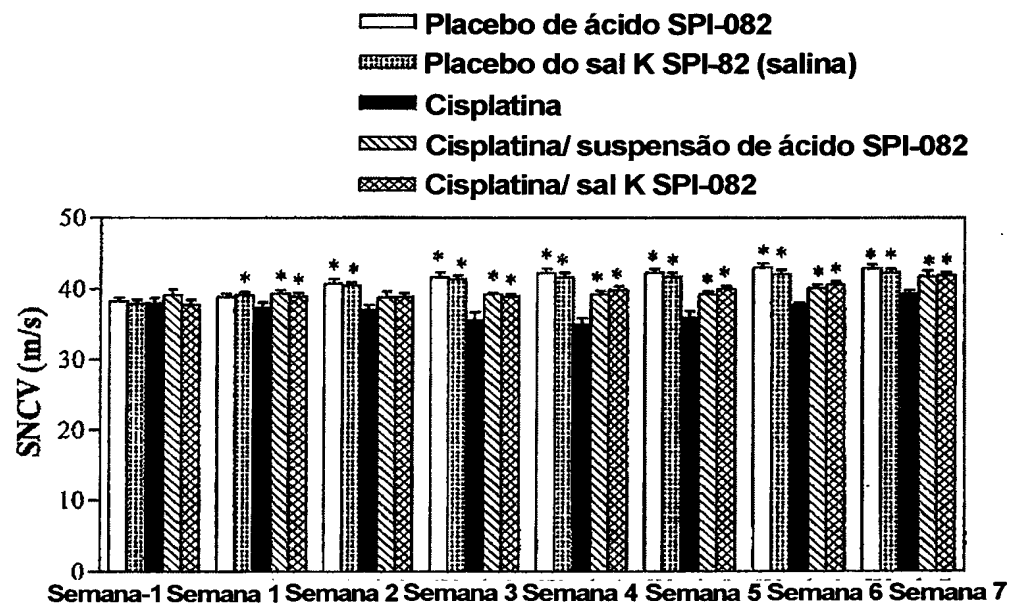
**Figura 4: latência de onda H**



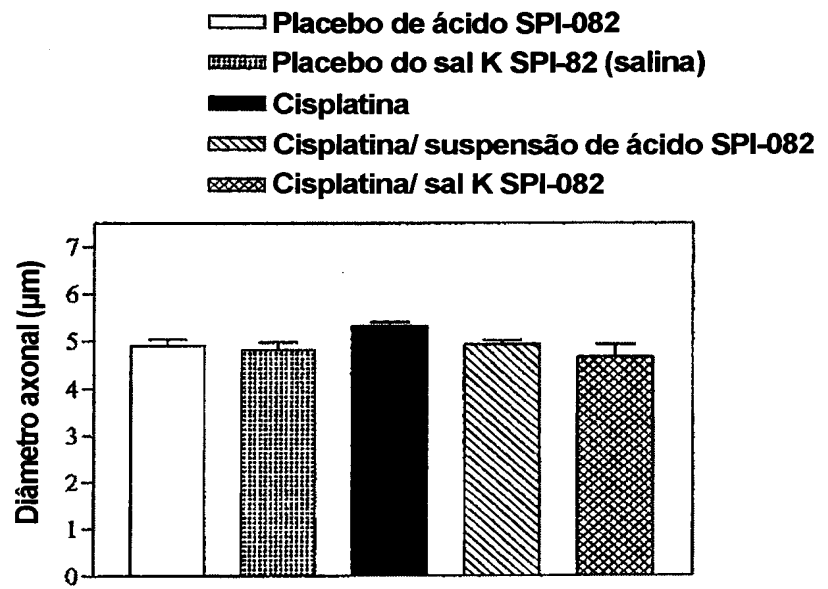
Média  $\pm$  s.e.m

\*  $p \leq 0,05$  (versus grupo de Cisplatina)

Figura 5: SNCV

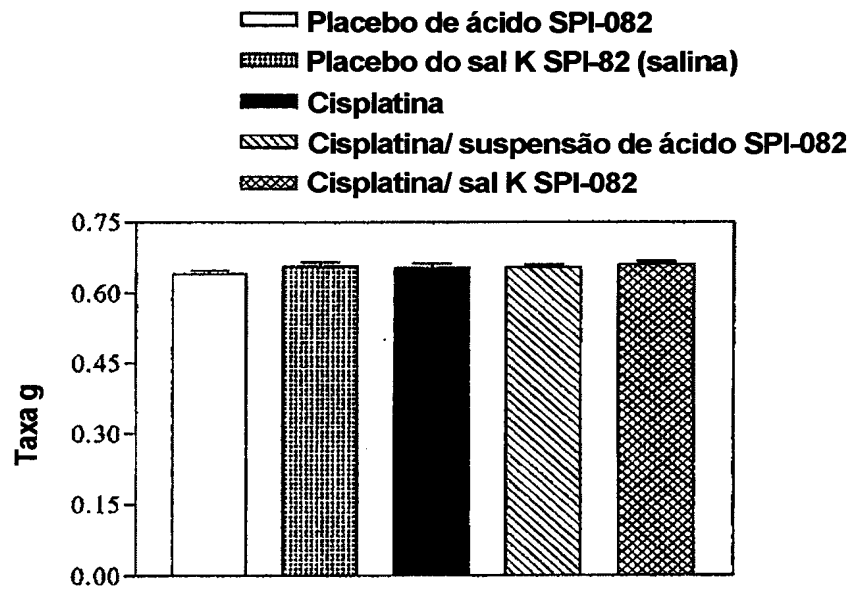
Média  $\pm$  s.e.m\*  $p \leq 0,05$  (versus grupo de Cisplatina)

**Figura 6: Diâmetro axonal**



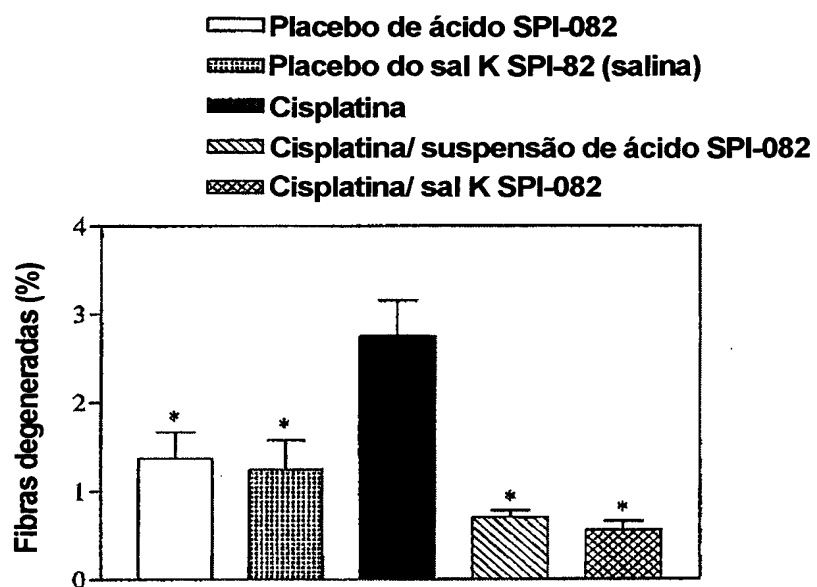
**Média ± s.e.m**

Figura 7: taxa g



Média ± s.e.m

**Figura 8: Proporção de fibras degeneradas**



Média  $\pm$  s.e.m

\*  $p \leq 0,05$  (versus grupo de Cisplatina)

## RESUMO

**“MÉTODOS E PREPARAÇÕES FARMACÊUTICAS A FIM DE CONTRIBUIR PARA O TRATAMENTO DE NEUROPATIA INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA”**

Métodos e preparações farmacêuticas para empregar uma suspensão de lete-  
5 prininim para contribuir para o tratamento de neuropatia induzida por quimioterapia.