



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

(21) PI 0722292-0 A2



* B R P I 0 7 2 2 2 9 2 A 2 *

(22) Data de Depósito: 27/08/2007

(43) Data da Publicação: 15/04/2014
(RPI 2258)

(51) Int.Cl.:

A61K 38/22
A61P 35/00

**(54) Título: SENSIBILIZAÇÃO DE CÉLULAS DE
TUMOR À TERAPIA COM RADIAÇÃO PELA
ADMINISTRAÇÃO DE AGONISTAS DE ENDOTELINA**

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 31/08/2006 US 60/824.197

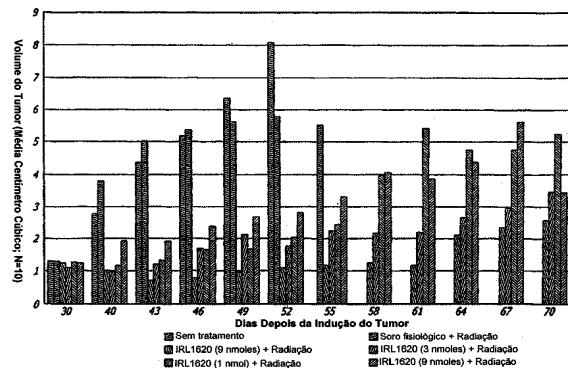
(73) Titular(es): Spectrum Pharmaceuticals, Inc., The Board Of
Trustees Of The University Of Illinois

(72) Inventor(es): Anil Gulati, Guru Reddy, Luigi Lenaz

(74) Procurador(es): Nellie Anne Daniel-Shores

(86) Pedido Internacional: PCT US2007076903 de
27/08/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/027839de
06/03/2008



"SENSIBILIZAÇÃO DE CÉLULAS DE TUMOR À TERAPIA COM RADIAÇÃO PELA ADMINISTRAÇÃO DE AGONISTAS DE ENDOTELINA"

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS DE PATENTE RELACIONADOS

Este pedido de patente reivindica o privilégio do Pedido de Patente Provisório U.S.

- 5 N°. 60/824.197, depositado em 31 de agosto de 2006 e é uma continuação em parte do Pedido de Patente U.S. N°. 11/460.202, depositado em 26 de julho de 2006, que é uma continuação em parte do Pedido de Patente U.S. N°. 10/691.915, depositado em 23 de outubro, agora abandona que reivindica o privilégio do Pedido de Patente Provisório U.S. N°. 60/420.960, depositado em 24 de outubro de 2002.

10 **CAMPO DA INVENÇÃO**

A presente invenção refere-se à sensibilização de células de tumor à terapia com radiação pela administração de agonistas de endotelina. Mais especificamente, a presente invenção refere-se à sensibilização de células de tumor à terapia com radiação pela administração de IRL1620.

15 **FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO**

A terapia com radiação (irradiação) é uma modalidade eficaz para o tratamento de uma variedade de tipos de tumor. Metade dos pacientes com câncer irá receber terapia com radiação durante o seu período de tratamento contra câncer. Portanto, o avanço que aumenta a eficiência da terapia por radiação forneceria um grande benefício. A presente invenção fornece tal avanço.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece a sensibilização de células de tumor à terapia com radiação pela administração de um agonista de endotelina. Os agonistas de endotelina fornecem este benefício aumentando o suprimento de sangue (e oxigenação resultante) a tumores sensibilizando desse modo as células de tumor à terapia com radiação. Os agonistas de endotelina podem seletivamente aumentar o fluxo de sangue para as células de tumor através da interação destes compostos com a vasculatura especializada do tecido do tumor.

Especificamente, uma modalidade de acordo com a presente invenção inclui um processo que compreende a sensibilização de um ou mais tumores à terapia com radiação pela administração de um agonista de endotelina. Nesta modalidade, o agonista de endotelina pode ser um agonista de endotelina B (ET_B). Um outro processo de acordo com a presente invenção compreende contribuir para o tratamento de câncer pela administração de um agonista ETB e uma terapia com radiação.

Em certas modalidades, o agonista de endotelina é administrado a um paciente que necessite o mesmo em que a administração compreende a administração sistêmica e/ou local e o paciente irá receber pelo menos duas terapias com radiação. Nesta modalidade, a administração do agonista de endotelina ocorre em uma maneira selecionada do grupo que

consiste em antes de todas as terapias com radiação do paciente; antes de um subconjunto das terapias com radiação do paciente; depois de um subconjunto das terapias com radiação do paciente; antes ou depois de todas as terapias com radiação do paciente; antes de todas as terapias com radiação do paciente e depois de um subconjunto das terapias com

5 radiação do paciente.

Os agonistas de endotelina usados de acordo com a presente invenção podem incluir, sem limitação, os compostos selecionados do grupo que consiste em ET-1, ET-2, ET-3, BQ3020, IRL1620 (N-suc-[Glu⁹, Ala^{11, 15}]ET-1 (8-21)), sarafotoxina 56c, [Ala^{1, 3, 11, 15}]ET-1 e combinações dos mesmos. Em certas modalidades o agonista de endotelina será um a-

10 agonista ET_B e irá compreender IRL1620.

Os agonistas de endotelina podem ser administrados sistemicamente ou localmente. As vias de administração apropriadas podem incluir, sem limitação, administração oral, administração intratumoral, administração intravenosa, administração intravesical, administração intraarterial, administração intranasal e combinações das mesmas.

15 Uma outra modalidade da presente invenção inclui uma terapia de combinação de radiação em que são co- administrados um primeiro composto para sensibilização à radiação e um segundo composto para sensibilização à radiação e em que o primeiro composto para sensibilização à radiação melhora a eficiência (aumentando a sensibilidade de uma célula de tumor aos efeitos citotóxicos da radiação) do segundo sensibilizador para a radiação. Tais modalidades podem incluir, por exemplo, e sem limitação, um agonista de endotelina em que o agonista de endotelina é um agonista de ET_B agonista que inclui, porém não está limitado a, ET-1, ET-2, ET-3, BQ3020, IRL1620 (N-suc-[Glu⁹, Ala^{11, 15}]ET-1 (8-21)), sarafotoxina 56c, [Ala^{1, 3, 11, 15}]ET-1 e combinações dos mesmos.

20 Em uma outra modalidade da presente invenção o primeiro e o dito segundo sensibilizadores para radiação são sinergísticos e/ou aditivos em seus efeitos tal que tanto o primeiro como o segundo sensibilizador para radiação sejam mais eficazes na sensibilização de um tumor aos efeitos citotóxicos da terapia com radiação do que o primeiro ou o dito segundo sensibilizador para radiação usado sozinho.

25 As modalidades de acordo com a presente invenção também incluem composições e artigos de fabricação em que as composições que compreendem pelo menos um agonista de endotelina são dirigidas para serem administradas em um processo descrito na presente divulgação.

30 Os cânceres tratados de acordo com a presente invenção podem incluir tumor sólido ou linfomas. Em certas modalidades, o câncer tratado pode incluir um ou mais de tumor 35 ovariano, um tumor de cólon, sarcoma de Kaposi, um tumor de mama, um melanoma, um tumor de próstata, um meningioma, um tumor de fígado, um tumor filóide de mama e combinações dos mesmos.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A FIG. 1 apresenta o efeito do ET_B agonista IRL1620 sobre a redução no volume do tumor induzida por terapia com radiação.

DESCRÍÇÃO DETALHADA

5 I. Definições

Informação Instrutiva: Como usado neste caso, o termo "Informação Instrutiva" deverá significar o material que acompanha um produto farmacêutico que forneça uma descrição de como administrar o produto. Esta informação instrutiva geralmente é considerada como a "etiqueta" para um produto farmacêutico. A informação instrutiva pode vir em muitas 10 formas, inclusive, sem limitação, um encarte de papel, CD-ROM ou instruções para uma página na Internet que contém informação relativa ao produto farmacêutico.

Pró-droga: Como usado neste caso, o termo "pró-droga" deverá significar compostos que se transformem rapidamente in vivo em um composto útil na invenção, por exemplo, por hidrólise. Uma discussão aprofundada de pró-drogas é fornecida em Higuchi e outros, 15 Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, da A.C.S.D. Symposium Series em Roche (ed.), Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Terapias com radiação: Como usado neste caso, a expressão "terapias com radiação" deverá significar tratamentos com radiação administrados a um paciente que estejam separados por um período de tempo. O período de tempo que separa as terapias com radiação pode ser determinado por um médico ou por um veterinário que cuida do caso e pode incluir, sem limitação, minutos, horas, dias, semanas, meses ou anos. Uma dada terapia com radiação pode ser a mesma ou diferente da terapia com radiação imediatamente anterior ou seguida à mesma.

25 Sensibilizar e Sensibilização: Como usado neste caso, os termos "sensibilizar" ou "sensibilização" deverão significar tornar um tumor mais suscetível a um tratamento.

Tratar, Tratamento e Contribuição ao Tratamento De: Como usado neste caso, os termos "tratar", "tratamento" e contribuição ao tratamento deverão significar prevenir, retardar a progressão ou o crescimento, encolher ou eliminar um câncer inclusive um tumor sólido ou um linfoma. Como tal, estes termos incluem tanto administração terapêutica como/ou profilática, quando apropriado.

30 A angioarquitetura dos vasos sanguíneos do tumor é diferente daquela dos vasos sanguíneos normais. Carmeliet & Jain, Nature, 407: 249 (2000). Portanto, a reatividade vascular dos tumores difere daquela do tecido normal. Por exemplo, a administração de doadores de óxido nítrico, de nicotinamida e de agonistas de bradiquinina modula o fluxo de sangue para os tumores. Jordan e outros, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 48: 565 (2000); Fukumura e outros, Am J Pathol, 150: 713 (1997); Hirst e outros, Br J Radiol, 67: 795 (1994). A pre-

sente invenção refere-se à descoberta de que a angioarquitetura exclusiva dos vasos sanguíneos do tumor permite que os agonistas de endotelina inclusive os agonistas de ET_B aumentem seletivamente o suprimento de sangue para os tumores e desse modo sensibilizem os tumores para a terapia com radiação.

Endotelina é um substância vasoativa que modula o fluxo sanguíneo e está presente em grandes concentrações em tecidos de carcinoma de mama comparados ao tecido da mama normal (especificamente, a endotelina pode estar presente em uma quantidade de aproximadamente 12 pg/mg em tecidos de carcinoma de mama comparados aproximadamente 0,12 pg/mg em tecido da mama normal). Kojima e outros, *Surg Oncol*, 4(6): 309 (1995); Kurbel e outros, *Med Hypotheses*, 52(4): 329 (1999); Patel e outros, *Mol Célula Endocrinol*, 126(2): 143 (1997); Yamashita e outros, *Cancer Res*, 52(14): 4046 (1992); Yamashita e outros, *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, 74(3): 363 (1991). As endotelinas constituem uma família de peptídeos cíclicos com 21 aminoácidos, que compreendem três isoformas em mamíferos, ET-1, ET-2 e ET-3. Inoue e outros, *Proc Natl Acad Sci USA* 86: 2863 (1989); Yanagisawa e outros, *Nature*, 332: 411 (1988). As endotelinas exercem seus efeitos pela ligação a dois receptores distintos na superfície da célula, ET_A e ET_B. O receptor ET_B se liga aos três isótipos de peptídeo com igual afinidade. Em contraste, o receptor ET_A se liga a ET-1 com afinidade maior do que as outras isoformas. Ambos os receptores pertencem ao sistema receptor acoplado à proteína G e medeiam as respostas biológicas provenientes de uma variedade de estímulos, inclusive fatores de crescimento, polipeptídeos vasoativos, neurotransmissores e hormônios. Masaki, *J Cardiovasc Pharmacol*, 35: S3 (2000); Gulati, Preface. *Adv Drug Deliv Rev*, 40: 129 (2000); Gulati e outros, *Am J Physiol*, 273: H827 (1997); Levin, *N Engl J Med*, 333:356 (1995). Os receptores ET_B, um foco da presente invenção, estão presentes tanto nas células endoteliais (ECs) como nas células vasculares do músculo liso (VSMCs) e estão aumentadas no tecido do câncer de mama (inclusive no tecido do câncer de mama invasivo assim como ductal e lobular em seres humanos) quando comparados ao tecido da mama normal. Wulffing e outros, *Oncol Rep*, 11: 791 (2004); Wulffing e outros, *Clin Cancer Res*, 9: 4125 (2003); Alanen e outros, *Histopathology*, 36(2): 161 (2000). A endotelina age sobre os receptores ET_B para produzir dilatação vascular e aumentar o fluxo sanguíneo para o tecido do tumor de mama. Os receptores ET_B que predominam nos ECs, produzem uma vasodilatação por meio da liberação de fatores tais como prostaciclina e óxido nítrico, de Nucci e outros, *Proc Natl Acad Sci USA*, 85: 9797 (1988). Pelo fato de que a ET-1 produz um aumento no fluxo sanguíneo aos tumores pelo estímulo dos receptores ET_B, pode ser usado um agonista receptor ET_B para aumentar seletivamente o suprimento do sangue para os tumores, aumentando desse modo a oxigenação dos tumores e sensibilizando os mesmos para os efeitos da terapia com radiação.

Foi demonstrado que os receptores ET_B apresentados, por exemplo, e sem limita-

ção, em cânceres ovarianos, miofibroblastos, tumor sarcoma de Kaposi e vasos intratumorais, cânceres de mama e melanomas. Bagnato e outros, Am J Pathol, 158: 841 (2001); Alalanen e outros, Histopathology, 36(2): 161 (2000); Bagnato e outros, Cancer Res, 59: 720 (1999); Kikuchi e outros, Biochem Biophys Res Comm, 219: 734 (1996). Portanto, a administração de um agonista receptor ET_B em combinação com uma terapia com radiação pode ser usada para contribuir to the tratamento de tumor sólido ou de linfomas, inclusive, sem limitação, câncer ovariano, carcinoma de cólon, sarcoma de Kaposi, câncer de mama e melanomas.

Os agonistas de ET_B úteis de acordo com a presente invenção incluem, sem limitação, ET-1, ET-2, ET-3, BQ3020, IRL1620 (N-suc-[Glu⁹, Ala^{11, 15}]ET-1 (8-21)), saraftoxina 56c, [Ala^{1, 3, 11, 15}]ET-1 e combinações dos mesmos. [Ala^{1, 3, 11, 15}]ET-1 é um análogo linear de ET-1 em que as pontes de dissulfeto foram removidas por substituição de Ala por resíduos Cys. Saeki e outros, Biochem Biophys Res Commun, 179: 286 (1991). BQ3020 e IRL1620 são análogos sintéticos de ET-1 lineares truncados e são os agonistas sintéticos seletivos mais amplamente usados. IRL1620 é um análogo de ET cuja estrutura é baseada na extremidade do terminal carbóxi de ET-1 e tem uma seletividade de 120.000 vezes pelos receptores ETB. Okada & Nishikibe, Cardiovasc Drug Rev, 20: 53 (2002); Douglas e outros, Br J Pharmacol, 114: 1529 (1995). IRL1620 é um agonista de ET_B altamente seletivo e potente, tendo sido relatadas provas de sua seletividade pelo subtipo receptor ET_{B1} em preferência em relação ao subtipo ET_{B2}. Brooks e outros, J Cardiovasc Pharmacol, 26 Supl. 3: S322 (1995).

Em uma modalidade da presente invenção, é usado um agonista de endotelina em associação com uma terapia com radiação para contribuir par ao tratamento de um tumor sólido ou de um linfoma. Neste método, o agonista de endotelina, especialmente um agonista de ET_B, aumenta o fluxo sanguíneo para o tumor, que é rico nos receptores ETB.

Como sugerido anteriormente, é desenvolvida a teoria, porém não se baseia na mesma neste caso, que os agonistas de endotelina estimulam os receptores ETB para dilatar os vasos sanguíneos do tumor, aumentando desse modo o fluxo sanguíneo para o tumor. A maior perfusão de sangue dos tumores causada pelos agonistas ET_B aumenta a oxigenação do tecido, melhorando a ação terapêutica das terapias com radiação.

Exemplo 1. Efeito de IRL1620 sobre a Terapia com Radiação de Tumor

Como apresentado no exemplo descrito anteriormente, a endotelina aumenta seletivamente e de uma maneira passageira o fluxo sanguíneo para os tumores produzindo maior oxigenação do tumor. Quando aumenta a oxigenação, assim pode aumentar os danos à célula induzidos pela radiação. Desse modo, foi conduzido o estudo descrito a seguir para determinar se o IRL1620, um agonista ETB pode aumentar a sensibilidade dos tumores à terapia com radiação.

Camundongos machos albino da Suíça provenientes de procriação consanguínea (25 g) foram usados como os sujeitos. Os tumores foram induzidos com células ascitas de Linfoma de Dalton (1 milhão de células por animal). Depois de 30 dias, foi determinado o volume do tumor e os animais com tamanhos de tumor de aproximadamente 1 cm³ ou maiores foram incluídos no estudo. Os animais foram divididos em seis grupos (10 animais por grupo) e foram tratados como descrito a seguir em dias alternados para cinco doses:

5 Grupo I: Nenhum tratamento

10 Grupo II: 5 doses de soro fisiológico em cada dia alternado pela veia da cauda mais radiação (4 Gy/dose) dados 15 minutos depois de cada dose de soro fisiológico;

15 Grupo III: 5 doses de IRL1620 (9 nmoles/kg) em cada dia alternado pela veia da cauda mais radiação (4 Gy/dose) dados 15 minutos depois de cada dose de IRL1620;

20 Grupo IV: 5 doses de IRL1620 (3 nmoles/kg) em cada dia alternado pela veia da cauda mais radiação (4 Gy/dose) dados 15 minutos depois de cada dose de IRL1620;

25 Grupo V: 5 doses de IRL1620 (1 nmol/kg) em cada dia alternado pela veia da cauda mais radiação (4 Gy/dose) dados 15 minutos depois de cada dose de IRL1620 e

30 Grupo VI: 5 doses de IRL1620 (9 nmoles/kg) em cada dia alternado pela veia da cauda.

Durante a radiação os camundongos foram protegidos com chumbo exceto por um campo circular com 3 cm de diâmetro onde estava centralizado o tumor. As medidas de volume do tumor ocorreram nos dias 40, 43, 46, 49, 52, 55, 58, 61, 64, 67 e 70 depois da indução do tumor. O diâmetro do tumor foi medido usando um calibre digital e o volume do tumor foi calculado usando-se a fórmula:

$V = \pi r_1^2 r_2$ em que r_1 e r_2 são dois raios perpendiculares nas regiões mais larga e mais longa do tumor. Também foi documentada a sobrevivência dos animais.

35 Como se pode observar na Fig. 1, houve um aumento significativo no volume do tumor nos animais de controle e todos os animais de controle morreram 53 dias depois da indução do tumor. A radiação sozinha não reduziu significativamente quando comparada aos controles e não houve aumento significativo de sobrevivência. Todos os animais apenas com radiação morreram em torno de 56 dias depois da indução do tumor.

Os animais tratados com radiação 15 minutos depois da administração de 9 nmoles/kg de IRL1620 apresentaram uma redução significativa no volume do tumor com um aumento significativo em expectativa de vida. Somente 4 de 10 animais neste grupo morreram uns 70 dias depois da indução do tumor. Os animais tratados com 9 nmoles/kg de IRL1620 apenas produziram uma diminuição no desenvolvimento do volume do tumor inicialmente até mesmo se isto não fosse tão significativo como os animais tratados com radiação 15 minutos depois da administração de 9 nmoles/kg de IRL1620. Foi descoberto que neste grupo 6 de 10 animais morreram em torno de 70 dias depois da indução do tumor. Os ani-

mais tratados com radiação 15 minutos depois da administração de 3 nmoles/kg de IRL1620 atrasaram o desenvolvimento dos tumores. Foi descoberto que 7 dos 10 animais morreram em torno de 70 dias depois da indução do tumor. Os animais tratados com radiação 15 minutos depois da administração de 1 nmol/kg de IRL1620 juntamente com o desenvolvimento retardado do tumor. Foi descoberto que neste grupo 9 dos 10 animais morreram em torno de 70 dias depois da indução do tumor. Este estudo demonstra que os agonistas de ET_B tal como such as IRL1620 podem ser usados como sensibilizadores do tumor à radiação.

Em conclusão os agonistas de endotelina que incluem o agonista de ET_B de IRL1620 podem ser usados como vasodilatores seletivos para tumor e podem ser usados para aumentar a eficiência da terapia com radiação.

As composições farmacêuticas que contêm os ingredientes ativos são adequados para a administração a seres humanos ou a outros mamíferos. Tipicamente, as composições farmacêuticas are estéreis e não contêm compostos tóxicos, carcinogênicos ou mutagênicos que causassem uma reação adversa quando administradas. A administração da composição farmacêutica pode ser realizada antes, durante ou depois do aparecimento do tumor sólido ou do crescimento do linfoma.

Pode ser realizado um processo da presente invenção usando-se ingredientes ativos como descrito acima ou como um sal, um derivado, uma pró-droga ou um solvato dos mesmos fisiologicamente aceitáveis. Os ingredientes ativos podem ser administrados como o composto puro ou como uma composição farmacêutica que contém uma ou ambas as coisas.

As composições farmacêuticas incluem aquelas em que os ingredientes ativos são administrados em uma quantidade eficaz para atingir a sua finalidade pretendida. Mais especificamente, uma "quantidade terapeuticamente eficaz" significa uma quantidade eficaz para evitar o desenvolvimento e, para eliminar, para retardar a progressão de ou para reduzir o tamanho de um tumor sólido ou de um linfoma. A determinação de uma quantidade terapeuticamente eficaz está bem dentro da capacidade daqueles peritos na técnica, especialmente à luz da divulgação detalhada aqui fornecida.

Uma "dose terapeuticamente eficaz" refere-se àquela quantidade dos ingredientes ativos que resulta em se conseguir o efeito desejado. A toxicidade e a eficácia terapêutica de tais ingredientes ativos pode ser determinada por procedimentos farmacêuticos padronizados em culturas de célula ou em animais experimentais, por exemplo, por determinação da LD₅₀ (a dose letal para 50 % da população) e a ED₅₀ (a dose terapeuticamente eficaz em 50 % da população). A proporção de dose entre os ~~efeitos tóxicos e terapêuticos~~ é o índice terapêutico, que é expresso como a proporção entre LD₅₀ e ED₅₀. Um alto índice terapêutico é preferido. Os dados obtidos podem ser usados na formulação de uma faixa de dosagem para uso em seres humanos. A dosagem dos ingredientes ativos de preferência situa-se

dentro de uma faixa de concentrações circulantes que incluem o ED₅₀ com pouca ou nenhuma toxicidade. A dosagem pode variar dentro desta faixa dependendo da forma de dosagem empregada e da via de administração utilizada.

A formulação e a dosagem exatas são determinadas por um médico individual em vista das condições do paciente. A quantidade e o intervalo podem ser ajustados individualmente para fornecer os níveis dos ingredientes ativos que são suficientes para manter os efeitos terapêuticos ou profiláticos.

A quantidade da composição farmacêutica administrada pode ser dependente do sujeito que está sendo tratado, do peso do sujeito, da gravidade do sofrimento, da maneira de administração e do julgamento do médico que está prescrevendo o medicamento.

Os ingredientes ativos podem ser administrados sozinhos ou em mistura com um veículo farmacêutico selecionado em relação à via de administração que se pretende utilizar e da prática farmacêutica padronizada. As composições farmacêuticas para uso de acordo com a presente invenção pode assim ser formulada de uma maneira convencional usando um ou mais veículos fisiologicamente aceitáveis que compreendem excipientes e auxiliares que facilitem o processamento dos ingredientes ativos em preparações que possam ser usadas farmaceuticamente.

Quando for administrada uma quantidade terapeuticamente eficaz dos ingredientes ativos, a composição pode estar na forma de uma solução aquosa livre de pirogênio, parenteralmente aceitável. A preparação de tais soluções parenteralmente aceitáveis, que tenham relação devida ao pH, à isotonicidade, à estabilidade e similares, está dentro da perícia da técnica. Uma composição preferida para injeção intravenosa tipicamente irá conter um veículo isotônico embora esta característica não seja necessária.

Para uso em veterinária, os ingredientes ativos são administrados como uma formulação adequadamente aceitável de acordo com a prática normal em veterinária. O veterinário pode facilmente determinar o regime de dosagem que seja o mais apropriado para um animal em particular.

As vias de administração podem incluir vias sistêmicas ou locais e podem incluir, sem limitação, administração oral, administração intratumoral, administração intravenosa, administração intravesical, administração intraarterial, administração intranasal e combinações dos mesmos.

Em certas modalidades, o agonista de endotelina é administrado a um paciente que necessite o mesmo em que a administração compreende a administração sistêmica e/ou local e o paciente irá receber pelo menos duas terapias com radiação. Nesta modalidade, a administração do agonista de endotelina ocorre em uma maneira selecionada do grupo que consiste em antes de todas as terapias com radiação do paciente; antes de um subconjunto das terapias com radiação do paciente; depois de todas as terapias com radiação do paciente;

te; antes de um subconjunto das terapias com radiação do paciente; depois de todas as terapias com radiação do paciente; depois de um subconjunto das terapias com radiação do paciente; antes e depois de todas as terapias com radiação do paciente; antes de todas as terapias com radiação do paciente e depois de um subconjunto das terapias com radiação do paciente e antes de um subconjunto das terapias com radiação do paciente e depois de um subconjunto das terapias com radiação do paciente.

As dosagens e as tabelas de horários da radiação usadas de acordo com a presente invenção podem variar dependendo do órgão a ser tratado. Geralmente, as dosagens apropriadas irão ficar na faixa de desde aproximadamente 1 até aproximadamente 300 grey/dose. As dosagens totais podem variar de desde aproximadamente 200 até aproximadamente 5000 grey. As tabelas de horários da radiação usadas de acordo com a presente invenção também podem variar. Em certas modalidades, uma tabela de horário em particular pode compreender tratamentos diários de aproximadamente 5 vezes por semana durante aproximadamente seis até aproximadamente sete semanas ou podem compreender aproximadamente tratamentos de duas vezes ao dia durante aproximadamente duas até aproximadamente três semanas. As dosagens e as tabelas de horários, entretanto, irão variar dependendo das necessidades dos pacientes em particular e estes exemplos fornecidos não deviam ser considerados como limitativos do âmbito da presente invenção. Finalmente, devia ser observado que os agonistas de endotelina que incluem, sem limitação, IRL1620, também podem ser usados para melhorar os melhoradores de radiação. Quando usados nesta capacidade, os agonistas de endotelina e as terapias com radiação podem ser administrados de acordo com todas as modalidades de tratamento aqui descritas anteriormente como se fossem descritas individualmente.

Podem ser feitas várias adaptações e modificações das modalidades e usadas sem sair do âmbito e do espírito da presente invenção que pode ser realizada sem ser como especificamente aqui descrita. Pretende-se que a descrição acima seja ilustrativa e não restritiva. O âmbito da presente invenção precisa ser determinado apenas pelas reivindicações.

Os termos e as expressões que foram empregados neste caso são usados como termos de descrição e não de limitação não há intenção quanto ao uso de tais termos e expressões de exclusão dos equivalentes das características apresentadas e descritas ou partes das mesmas, sendo reconhecido que várias modificações são possíveis dentro do âmbito da presente invenção reivindicada. Além disso, qualquer um ou mais aspectos de qualquer modalidade da presente invenção pode ser combinado com qualquer um ou mais outras características de qualquer outra modalidade da presente invenção, sem sair do âmbito da presente invenção.

A não ser se for indicado de outra maneira, todos os números que expressam quantidades de ingredients, as propriedades tais como peso molecular, condições da reação etc.

usadas no relatório descritivo e nas reivindicações precisam ser entendidas como sendo modificadas em todos os casos pelo termo "aproximadamente." Consequentemente, a não ser se for indicado ao contrário, os parâmetros numéricos apresentados no relatório descritivo e nas reivindicações anexas são aproximações que podem variar dependendo das propriedades

- 5 desejas que se desejam obter pela presente invenção. De qualquer maneira e não como uma tentativa de limitar a aplicação da doutrina de equivalentes ao âmbito das reivindicações, cada parâmetro numérico devia pelo menos ser interpretado à luz do número de dígitos significativos relatados e pela aplicação de técnicas de arredondamento comuns. Não obstante as faixas numéricas e os parâmetros que apresentam o amplo âmbito da presente
10 invenção sejam aproximações, os valores numéricos apresentados nos exemplos específicos são relatados tão precisamente quanto possível. Qualquer valor numérico, entretanto, contém inherentemente certos erros que resultam necessariamente do desvio padrão encontrado em suas respectivas medições de testagem.

Os termos "um" e "uma" e "o, a" e referentes similares usados no contexto da descrição da invenção (especialmente no contexto das reivindicações a seguir) precisam ser interpretados para abranger tanto o singular como o plural, a não ser se for indicado de outra maneira aqui ou evidentemente contrariado pelo contexto. Pretende-se que a conferência das faixas de valores neste caso simplesmente sirva como um método abreviado de referência individualmente a cada valor separado que se encontra dentro da faixa. A não ser se for indicado de outra maneira neste caso, cada valor individual é incorporado ao relatório descritivo como se fosse aqui citado individualmente. Todos os processos aqui descritos podem ser realizados em qualquer ordem a não ser se for indicado de outra maneira neste caso ou então contrariado claramente pelo contexto. O uso de qualquer um e de todos os exemplos ou exemplo de linguagem (por exemplo, "tal como") aqui fornecido pretende simplesmente iluminar a invenção e não coloca uma limitação no âmbito da presente invenção reivindicada de outra maneira. Nenhuma linguagem no relatório descritivo devia ser interpretada como indicando qualquer elemento não reivindicado essencial à prática da presente invenção.

Os grupamentos de elementos alternativos ou de modalidades da presente invenção aqui divulgados não devem ser interpretados como limitações. Cada membro do grupo pode ser citado e reivindicado individualmente ou *em qualquer combinação* com outros membros do grupo ou com outros elementos aqui encontrados. Percebe-se que um ou mais membros de um grupo podem ser incluídos em, ou eliminados de, um grupo por razões de conveniência e/ou de patenteabilidade. Quando ocorre qualquer tal inclusão ou eliminação, avalia-se que o relatório descritivo contém o grupo como modificado satisfazendo assim a descrição escrita de todos os grupos de Markush usados nas reivindicações anexas.

[0048] As modalidades preferidas desta invenção são aqui descritas, inclusive o

melhor modo conhecido dos inventores para a realização da invenção. Evidentemente, as variações daquelas modalidades preferidas tornar-se-ão evidentes para os peritos na técnica durante a leitura da descrição anterior. O inventor espera que os peritos na técnica empreguem tais variações quando apropriado e os inventores que a invenção seja realizada de 5 outra maneira àquela especificamente aqui descrita, Consequentemente, esta invenção inclui todas as modificações e os equivalentes do assunto em questão nas reivindicações anexas como permitido pela lei que pode ser aplicada. Além disso, qualquer combinação dos elementos descritos acima em todas as variações possíveis dos mesmos é abrangida pela invenção a não ser se for indicado de outra maneira neste caso ou então claramente contrariada pelo contexto.

10 Além disso, foram feitas numerosas referências a patentes e publicações impressas em todo este relatório descritivo. Cada uma das referências e publicações impressas citadas acima são aqui incorporadas individualmente como referência em sua totalidade.

Concluindo, deve ser entendido que as modalidades da presente aqui divulgada 15 são ilustrativas dos princípios da presente invenção. Outras modificações que podem ser empregadas estão dentro do âmbito da presente invenção. Desse modo, para fins de exemplo, porém não de limitação, podem ser utilizadas configurações alternativas da presente invenção de acordo com os ensinamentos aqui divulgados. Consequentemente, a presente invenção não é limitada ao que é precisamente apresentado e descrito.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo de contribuir para o tratamento de um câncer **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende a administração de um agonista de endotelina B (ET_B) e uma terapia com radiação.

5 2. Processo de acordo com a reivindicação 1 **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito câncer é um tumor sólido ou um linfoma.

• 3. Processo de acordo com a reivindicação 2 **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito tumor sólido é selecionado do grupo que consiste em um tumor ovariano, um tumor de colón, sarcoma de Kaposi, um tumor de mama, um melanoma, um tumor de próstata, um 10 meningoíoma, um tumor de fígado, um tumor filóide de mama e combinações dos mesmos.

15 4. Processo de acordo com a reivindicação 1 **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agonista de ET_B é um composto selecionado do grupo que consiste em ET-1, ET-2, ET-3, BQ3020, IRL1620 (N-suc-[Glu⁹, Ala^{11,15}]ET-1 (8-21)), sarafotoxina 56c, [Ala^{1, 3, 11, 15}]ET-1 e combinações dos mesmos.

20 5. Processo de acordo com a reivindicação 2 **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito agonista de ET_B aumenta seletivamente o suprimento de sangue para o dito tumor sólido ou linfoma.

• 6. Artigo de fabricação que compreende uma composição **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende um agonista de ET_B e informação instrutiva que controla a administração da dita composição com uma terapia com radiação para tratar um tumor.

25 7. Artigo de fabricação de acordo com a reivindicação 6 **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito agonista de ET_B é selecionado do grupo que consiste em ET-1, ET-2, ET-3, BQ3020, IRL1620 (N-suc-[Glu⁹, Ala^{11,15}]ET-1 (8-21)), sarafotoxina 56c, [Ala^{1, 3, 11, 15}]ET-1 e combinações dos mesmos.

30 8. Artigo de fabricação de acordo com a reivindicação 6 **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito agonista de ET_B é IRL1620.

• 9. Processo **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende a sensibilização de um ou mais tumores à terapia com radiação por administração de um agonista de endotelina.

35 10. Processo de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que também compreende a administração do dito agonista de endotelina a um paciente que necessite o mesmo em que a dita administração compreende a administração sistêmica e/ou local e o dito paciente irá receber pelo menos duas terapias com radiação.

• 11. Processo de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a dita administração do dito agonista de endotelina ocorre através de uma via selecionada do grupo que consiste em administração oral, administração intratumoral, administração intravenosa, administração intravesical, administração intraarterial, administração intra-

nasal e combinações das mesmas.

12. Processo de acordo com a reivindicação 9 **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito agonista de endotelina é um agonista de ET_B é selecionado do grupo que consiste em ET-1, ET-2, ET-3, BQ3020, IRL1620 (N-suc-[Glu⁹, Ala^{11,15}]ET-1 (8-21)), sarafotoxina 56c,

5 [Ala^{1, 3, 11, 15}]ET-1 e combinações dos mesmos.

13. Processo de acordo com a reivindicação 9 **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito agonista de endotelina é um agonista de ET_B e compreende IRL1620.

14. Processo de acordo com a reivindicação 10 **CARACTERIZADO** pelo fato de que a dita administração do dito agonista de endotelina ocorre em uma maneira selecionada do grupo que consiste em antes de todas as terapias com radiação do dito paciente; antes de um subconjunto das ditas terapias com radiação do dito paciente; depois de todas as terapias com radiação do dito paciente; depois de um subconjunto das ditas terapias com radiação do dito paciente; antes e depois de todas as ditas terapias com radiação do dito paciente; antes de todas as terapias com radiação do dito paciente e depois de um subconjunto das terapias com radiação do dito paciente; antes de um subconjunto das ditas terapias com radiação do dito paciente e depois de todas as terapias com radiação do dito paciente e antes de um subconjunto das ditas terapias com radiação do dito paciente e depois de um subconjunto das ditas terapias com radiação do dito paciente.

15. Composição que compreende um agonista de endotelina **CARACTERIZADA** pelo fato de que a dita composição é conduzida para ser administrada em associação com uma terapia com radiação para o tratamento de um tumor.

16. Composição de acordo com a reivindicação 15 **CARACTERIZADA** pelo fato de que o dito agonista de endotelina é um agonista de ET_B.

17. Composição de acordo com a reivindicação 15 **CARACTERIZADA** pelo fato de que a dita composição é conduzida para ser administrada sistemicamente e/ou localmente.

18. Composição de acordo com a reivindicação 15 **CARACTERIZADA** pelo fato de que a dita composição é conduzida para ser administrada através de uma via selecionada entre uma ou mais do grupo que consiste em administração oral, administração intratumoral, administração intravenosa, administração intravesical, administração intraarterial, administração intranasal e combinações das mesmas.

19. Composição de acordo com a reivindicação 15 **CARACTERIZADA** pelo fato de que a dita composição compreende IRL1620.

20. Composição de acordo com a reivindicação 15 **CARACTERIZADA** pelo fato de que a dita composição é conduzida para ser administrada em uma maneira selecionada do grupo que consiste em antes de todas as terapias com radiação do dito paciente; antes de um subconjunto das ditas terapias com radiação do dito paciente; depois de todas as terapias com radiação do dito paciente; depois de um subconjunto das ditas terapias com radiação do dito paciente.

ção do dito paciente; antes e depois de todas as ditas terapias com radiação do dito paciente; antes de todas as terapias com radiação do dito paciente e depois de um subconjunto das ditas terapias com radiação do dito paciente; antes de um subconjunto das ditas terapias com radiação do dito paciente e depois de todas as terapias com radiação do dito paciente - 5 e antes de um subconjunto das ditas terapias com radiação do dito paciente e depois de um subconjunto das ditas terapias com radiação do dito paciente.

21. Terapia com combinação de radiação **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um primeiro composto sensibilizador à radiação e um segundo composto sensibilizador à radiação em que o dito primeiro composto sensibilizador à radiação melhora a eficiência do dito segundo sensibilizador à radiação. 10

22. Terapia com combinação de radiação de acordo com a reivindicação 21 **CARACTERIZADA** pelo fato de que o dito primeiro sensibilizador à radiação é um agonista de endotelina.

23. Terapia com combinação de radiação de acordo com a reivindicação 22 **CARACTERIZADA** pelo fato de que o dito agonista de endotelina é um agonista de ET_B é selecionado do grupo que consiste em ET-1, ET-2, ET-3, BQ3020, IRL1620 (N-suc-[Glu⁹, Ala^{11,15}]ET-1 (8-21)), sarafotoxina 56c, [Ala^{1, 3, 11, 15}]ET-1 e combinações dos mesmos. 15

24. Terapia com combinação de radiação de acordo com a reivindicação 23 **CARACTERIZADA** pelo fato de que o dito agonista de endotelina é um agonista de ET_B e compreende IRL1620. 20

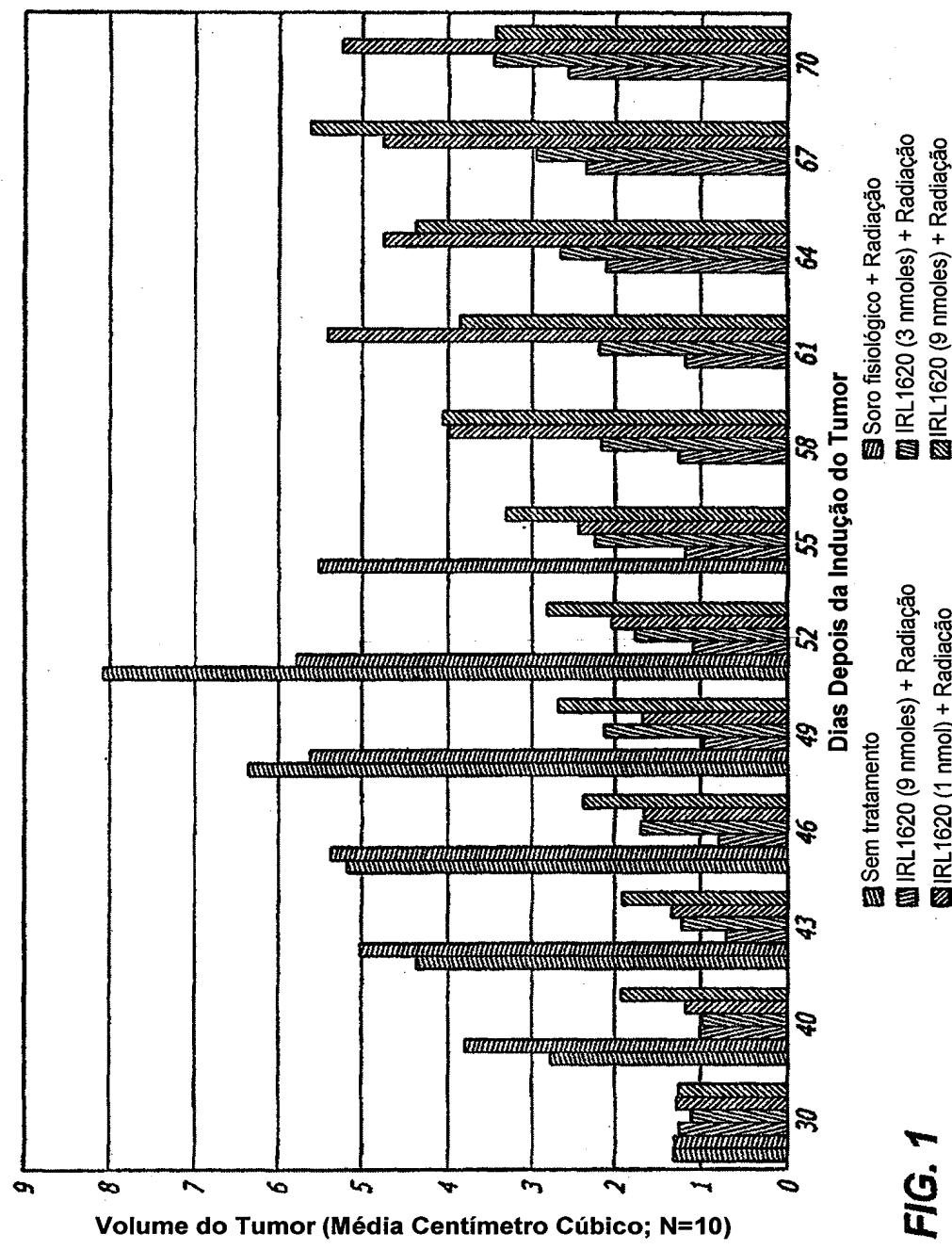
25. Terapia com combinação de radiação de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 24 **CARACTERIZADA** pelo fato de que o dito primeiro e o dito segundo sensibilizadores à radiação são sinergísticos e/ou aditivos em seus efeitos tal que tanto o dito primeiro como o dito segundo sensibilizadores são mais eficazes na sensibilização de um tumor aos efeitos citotóxicos da terapia com radiação do que o primeiro como o dito segundo sensibilizador à radiação usados sozinhos. 25

RESUMO

“SENSIBILIZAÇÃO DE CÉLULAS DE TUMOR À TERAPIA COM RADIAÇÃO PELA ADMINISTRAÇÃO DE AGONISTAS DE ENDOTELINA”

Processos para sensibilizar células de tumor à terapia com radiação através da

- 5 administração de um agonista de endotelina tal como o agonista de ET_B IRL1620.

**FIG. 1**