

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 1999.02.03	(73) Titular(es): NOVARTIS AG LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL NOVARTIS PHARMA GMBH	CH AT
(30) Prioridade(s): 1998.02.05 GB 9802451 1998.06.24 GB 9813646	(72) Inventor(es): PETER VAN HOOGEVEST	CH
(43) Data de publicação do pedido: 2000.11.22	(74) Mandatário: ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA	PT
(45) Data e BPI da concessão: 2009.05.20 152/2009		

(54) Epígrafe: **FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO EPOTILONA**

(57) Resumo:

RESUMO

"FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO EPOTILONA"

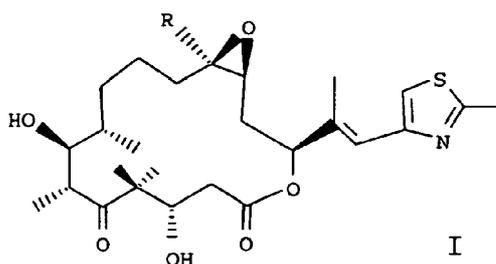
Formulações contendo uma epotilona sob a forma de um concentrado para infusão ou de uma composição liofilizada, e métodos para a administração de uma epotilona sob uma forma aceitável para administração parentérica.

DESCRIÇÃO

"FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO EPOTILONA"

Esta invenção diz respeito a formulações farmacêuticas de epotilonas, e em especial a formulações farmacêuticas que são administradas por via parentética, por exemplo endovenosa.

As epotilonas representam uma classe de agentes citotóxicos estabilizantes dos microtúbulos (veja-se Gerth, K. *et al.*, J. Antibiot. **49**, 560-3 (1966); ou Hoefle *et al.*, DE 41 38 042), com a fórmula I. Incluem-se nos representativos típicos a epotilona A na qual R é um hidrogénio, e a epotilona B na qual R é um grupo metilo.



Trata-se de macrólidos com 16-membros contendo diversos centros quirais que também se podem caracterizar por terem diversas funcionalidades. Por exemplo, podem incluir outros sistemas anelares, tais como um anel de epóxido e/ou de tiazole. Podem ter dois grupos hidroxilo

livres, derivatizáveis, e o macrólido ele próprio pode incluir uma ligação éster. As epotilonas e as suas sínteses forma descritas por exemplo na publicação de pedido de PCT nº WO 93/10.121 e na DE 41 38 042 A2, cujos conteúdos se incorporam neste documento por referência. No pedido de publicação de PCT publicada com o número WO 97/19.086 são descritos derivados de epotilona e as suas sínteses, bem como no pedido não publicado de PCT número WO 98/25.929, cujos conteúdos são incorporados neste documento por referência. As referências às epotilonas são especialmente destinadas a significar epotilona A ou epotilona B ou os seus sais e derivados, ou misturas deles, consoante seja adequado. Pode utilizar-se a epotilona A ou a B por si só, ou podem utilizar-se misturas de A com B, preferivelmente no entanto utiliza-se somente A ou somente B, mais preferivelmente só B.

Os agentes citotóxicos são bem conhecidos para o tratamento de tumores. A actividade anti tumoral de muitos destes compostos baseia-se na inibição da proliferação de células e na indução consequente de apoptose e da morte celular. A maioria dos agentes citotóxicos exerce os seus efeitos por interferência da síntese do ADN e/ou do ARN. No entanto, para determinados agentes citotóxicos, por exemplo membros da família do taxano, por exemplo o paclitaxel, e as epotilonas, a sua actividade é baseada na sua interferência com a dinâmica dos microtúbulos. Os micro-túbulos são um alvo atraente e importante para o desenvolvimento de novas formulações contra o cancro.

No entanto, pouco tem sido publicado acerca de formulações adequadas para as epotilonas. Verificámos que o sistema anelar com 16-membros dos macrólidos é especialmente lábil face à degradação. Além disto, a pouca solubilidade destes compostos torna muito difícil formarem-se formulações farmacêuticas para administração parentérica. Podem habitualmente tornar-se solúveis os compostos muito pouco solúveis aquecendo o solvente durante o processo de dissolução. No entanto, atenta a elevada reactividade destes compostos, eles podem ter tendência para se degradarem a temperaturas elevadas. Para além disto, estes composto altamente reactivos podem degradar-se ao longo de períodos de tempo prolongados sob a forma de soluções aquosas. Já foram descritas soluções concentradas do agente de microtúbulos Taxol[®], que se podem diluir num meio aquoso antes de se administrarem por via endovenosa. No entanto, essas soluções recorrem convencionalmente à utilização de um tensioactivo tal como o Cremophor[®] (óleo de rícinos polietoxilado). Sabe-se bem no entanto que os tensioactivos tais como o Cremophor[®] podem provocar reacções alérgicas nos pacientes.

Existe portanto uma necessidade de formulações farmacêuticas comercialmente aceitáveis adequadas para as epotilonas, por exemplo de formulações farmacêuticas que permitam a armazenagem, por exemplo num frigorífico, por exemplo a 2-8 °C.

Verificámos agora surpreendentemente um método para melhorar a solubilidade de uma epotilona, por exemplo a epotilona A ou a epotilona B, e/ou para as tornar mais rapidamente solúveis sem ter que se utilizar um tensioactivo, por exemplo um tensioactivo com um valor de HLB de 10 ou mais, por exemplo o Cremophor[®], e sem afectar de modo negativo a sua potência.

A invenção proporciona portanto num dos seus aspectos uma formulação farmacêutica incluindo uma epotilona, por exemplo a epotilona A ou a epotilona B, que em seguida será referida neste documento como uma formulação da invenção presente.

Numa concretização preferida, a invenção proporciona uma formulação farmacêutica sob a forma de um concentrado para infusão que inclui uma epotilona e um solvente orgânico aceitável do ponto de vista farmacêutico, por exemplo na ausência de um tensioactivo que tenha um valor de HLB de 10 ou mais, por exemplo o Cremophor[®]. O concentrado para infusão não necessita de um tensioactivo para melhorar a solubilidade de uma epotilona, por exemplo epotilona A e B, e/ou para as tornar mais rapidamente solúveis. Tal como se afirmou acima, os tensioactivos tais como um óleo natural poli hidrogenado ou óleo de rícinos hidrogenado, por exemplo com um valor de HLB maior do que 10, por exemplo o Cremophor[®], pode provocar reacções alérgicas, e também podem extrair os plastificantes das embalagens habituais em PVC, bem como das tubagens e outros

equipamentos semelhantes. Por esta razão, quando se empregam estes tensioactivos pode ser necessário utilizarem-se equipamentos especiais para a infusão, por exemplo tubos em nitroglicerina e contentores não plastificados, tais como em vidro, bem como tubos e outros equipamentos semelhantes.

O solvente orgânico aceitável do ponto de vista farmacêutico pode ser seleccionado de entre os solventes orgânicos conhecidos na técnica. Pode utilizar-se o solvente referido individualmente ou sob a forma de uma combinação com outros solventes. O solvente referido é preferivelmente líquido à temperatura ambiente. O solvente é preferivelmente seleccionado de entre (i) um álcool com uma cadeia carbonada com comprimento de pelo menos 2, por exemplo C_2-C_5 , por exemplo C_2 ou C_3 ou C_4 , ou (ii) de entre N-alquilpirrolidonas, por exemplo C_1-C_4 , por exemplo N-metilpirrolidona. Os exemplos típicos de álcoois são, por exemplo um álcool miscível com água, por exemplo etanol absoluto, ou glicerol. Incluem-se noutros álcoois os glicóis, por exemplo qualquer glicol que se possa obter a partir de um óxido tal como o óxido de etileno, por exemplo propilenoglicol. Outros exemplos são os polióis, por exemplo um polialquilenoglicol, por exemplo um polialquilenoc(C₂₋₃)glicol. Um exemplo típico é um polietilenoglicol, por exemplo com uma massa molecular preferida de 200-600 Dalton, mais preferivelmente, 200-400 Dalton, em especial de 300 Dalton. Os polietilenoglicóis podem ser utilizados sob uma forma destilada e podem ser caracterizados por

exemplo por uma ou duas das características seguintes: (i) um conteúdo em óxido de etileno de, no máximo, 20 ppm, tipicamente menos do que 1 ppm, por exemplo 0,1 a 0,5 ppm, (ii) um valor de pH de entre 4,0 e 7,0, e (iii) a ausência de substâncias redutoras e de aldeídos (tal como se determinam por exame do grau de coloração do líquido a se examinado em comparação com uma solução de referência que inclua sais de cloreto férrico (solução amarela) ou sais de cloreto de cobalto (soluções vermelhas), de acordo com os processos experimentais descritos na Farmacopeia Europeia, Terceira Edição, 1997, Concelho da Europa, Estrasburgo, Capítulo 2.2.2. Grau de Coloração dos Líquidos, páginas 15 - 17, que se incorpora neste documento por referência. Um especialista da técnica entenderia que se podem utilizar polietilenoglicóis com diversas massas moleculares desde que sejam fisiologicamente aceitáveis. Os solventes mencionados acima contêm água residual produzida durante a sua produção ou retirada da atmosfera, por exemplo até à sua saturação, por exemplo até 2 %, por exemplo até 0,5 %, por exemplo tipicamente menos do que 0,1 %, por exemplo entre 0,01 e 0,05 %. Caso tal se pretenda, o solvente aceitável do ponto de vista farmacêutico pode ser misturado com água("água adicionada"), por exemplo com até 45 % de água, por exemplo até 30 %, por exemplo 20 %, por exemplo 5 %. Incluem-se nos exemplos típicos as misturas de etanol/água, por exemplo 70 % de etanol em peso/volume (p/v), ou misturas de polietilenoglicol/água, por exemplo 90 % de polietilenoglicol p/v.

As epotilonas, por exemplo a epotilona A ou a epotilona B, podem estar presentes em concentrados para infusão em concentrações de entre 0,1 e 100 mg/mL, por exemplo 1 a 100 mg/mL, mais preferivelmente 0,5 a 50 mg/mL, mais preferivelmente 0,5 a 10 mg/mL, de preferência 1 mg/mL.

Uma epotilona, por exemplo a epotilona A ou a epotilona B, pode ser utilizada individualmente ou sob a forma de uma mistura de epotilonas, por exemplo uma mistura de epotilonas A e B. Atenta a mais forte actividade anti-tumoral da epotilona B ela pode ser utilizada numa concentração menor do que a epotilona A, na formulação. Quando utilizada por si só, é preferível utilizar-se uma concentração de epotilona A de entre 0,1 e 100 mg/mL, por exemplo 10 a 100 mg/mL, preferivelmente 0,1 a 50 mg/mL, por exemplo 20 a 50 mg/ml, e em especial 1 mg/mL. Quando se utilizar a Epotilona B por si só, ela utiliza-se preferivelmente numa concentração de entre 0,1 e 50 mg/mL, por exemplo 10 a 50 mg/mL, por exemplo 1 a 50 mg/mL, e em especial a 1 mg/mL.

Pode produzir-se uma formulação farmacêutica da invenção presente sob a forma de um concentrado para infusão a partir de uma epotilona por exemplo dissolvendo-a num solvente aceitável do ponto de vista farmacêutico da invenção, opcionalmente com outros excipientes. Preferivelmente, não estarão presentes outros excipientes. Caso estejam presentes, eles estarão presentes preferivelmente

numa quantidade inferior a 5 %, por exemplo menos de 2 %, por exemplo entre 0,1 e 1,5 %.

Armazenam-se convenientemente os concentrados para infusão da invenção presente em contentores adequados, por exemplo frascos, sistemas de frascos com duas câmaras, ou ampolas. Os frascos ou ampolas são tipicamente em vidro, por exemplo vidro borossilicático ou de carbonato de sódio. Os frascos e as ampolas podem ter qualquer volume convencional na técnica, preferivelmente terão uma dimensão suficiente para se armazenar 1 a 5 mL, mais preferivelmente 2 mL, de um concentrado para infusão. Os contentores podem acomodar preferivelmente uma rolha que possa ser perfurada, por exemplo uma rolha estéril em borracha, que possa proporcionar uma selagem hermético adequado do contentor para permitir a transferência de um líquido do ou para o contentor.

Os concentrados para infusão da invenção presente podem ser estáveis durante um período extensor de tempo, por exemplo até 12 a 36, por exemplo 24 meses, a temperaturas de pelo menos 2 a 8 °C, tal como é indicado por testes de estabilidade padrão, por exemplo tal como se descreve nos exemplos.

Para além disto, os concentrados para infusão não sofrem grande evaporação, eles podem ser produzidos utilizando equipamento convencional, por exemplo não é necessário equipamento à prova de explosão, e eles podem

tolerar rolhas em borracha quando são armazenados em contentores, por exemplo sem levar à degradação das rolhas.

Podem diluir-se os concentrados num solvente orgânico aceitável do ponto de vista farmacêutico, por exemplo um meio aquoso, sendo adequados para administração por via endovenosa para formar uma solução para infusão, antes de se administrar a epotilona parentericamente, por exemplo por via endovenosa, a um paciente. Entende-se que a administração parentérica inclui a administração por infusão ou por injeção.

A invenção proporciona portanto noutro dos seus aspectos uma solução para infusão que inclui uma mistura de um concentrado para infusão tal como se definiu acima neste documento com um diluente seleccionado de entre um solvente orgânico aceitável do ponto de vista farmacêutico, que será preferivelmente um meio aquoso.

O solvente orgânico aceitável do ponto de vista farmacêutico utilizado como diluente pode ser qualquer um daqueles solventes, ou combinações de solventes, utilizados no concentrado para infusão. Preferivelmente no entanto ele consiste em água, isto é, água para injeção. A solução para infusão tem preferivelmente a mesma, ou praticamente a mesma, pressão osmótica que os fluidos corporais. O diluente contém portanto preferivelmente um agente ou agentes de isotonicidade que têm o efeito de tornar a pressão osmótica da solução para infusão igual à, ou essencialmente a mesma que, a dos fluidos corporais.

O agente ou agentes de isotonicidade podem ser seleccionados de entre aqueles que são conhecidos na técnica, por exemplo manitol, dextrose, glucose e cloreto de sódio. Preferivelmente o agente de isotonicidade será glucose ou cloreto de sódio. O agente ou agentes de isotonicidade pode(m) ser utilizado(s) em quantidades que proporcione(m) à solução de infusão a mesma, ou essencialmente a mesma, pressão osmótica que a dos fluidos corporais. As quantidades exactas que são necessárias podem ser determinadas por experimentação rotineira e podem depender da composição da solução de infusão e da natureza do agente ou agentes de isotonicidade. Pode fazer-se a selecção do ou dos agentes de isotonicidade levando em conta as propriedades da epotilona, por exemplo epotilona A ou epotilona B. Por exemplo, quando se emprega a epotilona B por si só ou em combinação com a epotilona A, a utilização de determinado ou determinados agentes de isotonicidade pode levar a solução de infusão a turvar. Pode atribuir-se esta turvação à dissolução da epotilona, por exemplo a epotilona B.

Verificámos de forma surpreendente que, quando se utiliza glucose a título de agente de isotonicidade, então não aparece turvação durante longos períodos de tempo, por exemplo superiores a 24 horas, se é que ela aparece de todo.

A concentração do ou dos agentes de isotonicidade no meio aquoso dependerá da natureza do ou dos agentes de

isotonicidade que se empregarem, preferivelmente a concentração será de 5 % ou menor. Quando se utiliza glucose ela é preferivelmente utilizada numa concentração de entre 1 e 5 % p/v, mais especificamente de 5% p/v. Quando o agente de isotonicidade for o cloreto de sódio, ele utiliza-se preferivelmente em quantidades de até 1 % p/v, em especial 0,9 % p/v.

As soluções para infusão de acordo com a invenção podem incluir outros excipientes habitualmente utilizados em formulações destinadas a uma administração endovenosa. Incluem-se nestes excipientes os antioxidantes. Podem empregar-se antioxidantes para proteger a epotilona, por exemplo a epotilona B, contra a degradação oxidativa. Podem seleccionar-se antioxidantes de entre quaisquer dos antioxidantes conhecidos na técnica e apropriados para formulações endovenosas. A quantidade de antioxidante pode ser determinada por experimentação rotineira. Em alternativa à adição de um antioxidante, ou para além dela, pode conseguir-se o efeito antioxidante retirando oxigénio (ar) do contacto com a solução para infusão. Isto pode conseguir-se de forma conveniente purgando o contentor no qual se encontra a referida solução para infusão com um gás inerte, por exemplo azoto.

A quantidade de diluente que se utiliza misturada com o concentrado para infusão para se formar uma solução para infusão pode ser seleccionada de acordo com a concentração de epotilona que se pretenda, por exemplo de

epotilona B, na solução para infusão. Preferivelmente prepara-se a solução para infusão misturando concentrado para infusão de um frasco ou ampola mencionados acima com um diluente, por exemplo uma solução de glucose a 5 % p/v em água para injeções num contentor adequado, por exemplo um saco ou uma garrafa para infusão, completando o volume até entre 50 mL e 1.000 mL, por exemplo 200 mL e 1.000 mL ou preferivelmente 50 a 100 mL, com o diluente. A solução de infusão que assim se forma pode ser preferivelmente utilizada imediatamente ou adentro de um período curto após a sua formação, por exemplo nas primeiras 6 horas. Em alternativa, podem carregar-se o concentrado para infusão e uma quantidade previamente determinada de diluente em duas câmaras separadas de um sistema de administração com duas câmaras, e a mistura ser feita apenas imediatamente antes da administração a um paciente por via endovenosa.

Uma formulação farmacêutica da invenção presente sob uma forma adequada para administração parentérica, por exemplo por via endovenosa, por exemplo uma solução para infusão preparada diluindo um concentrado para infusão (doravante referidas neste documento como formulações diluídas da invenção presente), pode servir para se encherem contentores seleccionados de entre quaisquer contentores convencionais que não reagem com as formulações farmacêuticas referidas. Os contentores em vidro feitos a partir dos tipos de vidros referidos acima são adequados, embora se prefira utilizar contentores em plástico, por exemplo sacos plásticos para infusão.

Os contentores em plástico pode ser principalmente aqueles que são feitos de polímeros termoplásticos. Os materiais plásticos podem adicionalmente conter aditivos, por exemplo plastificantes, cargas, antioxidantes, anti-electricidade estática e outros aditivos convencionais na técnica.

Os plásticos adequados para as formulações diluídas da invenção presente devem ser resistentes às temperaturas elevadas que são necessárias para a esterilização térmica. Os sacos plásticos para infusão preferidos são aqueles que são feitos de materiais plásticos em PVC conhecidos na técnica.

Podem empregar-se contentores com uma larga gama de dimensões. Quando se selecciona uma dimensão de contentor, deve levar-se em conta a solubilidade da epotilona no solvente específico e a facilidade de manuseamento bem como, caso seja apropriado, a armazenagem do contentor. Prefere-se utilizar contentores que possam acomodar entre 200 e 1.000 mL, por exemplo 250 a 1.000 mL, de uma formulação diluída da invenção presente.

Uma formulação diluída da invenção presente pode de preferência ser estéril. Isto consegue-se facilmente, por exemplo por irradiação ou por filtração da formulação diluída referida através de membranas de filtração esterilizantes. São bem conhecidas dos especialistas a formação

asséptica de qualquer composição sob forma líquida, o enchimento asséptico de frascos e/ou a combinação de líquidos para utilização parentérica com um diluente aceitável em condições de assepsia.

Uma formulação diluída da invenção presente é útil para o tratamento ou a prevenção de patologias proliferativas malignas, por exemplo nas indicações e condições enumeradas no WO 93/10.121 e na DE 41 38 042 A2, cujos conteúdos se incorporam neste documento por citação. Mais especificamente, ela podem ser útil para o tratamento de uma doença tumoral, por exemplo um melanoma, um cancro do ovário, um cancro do pâncreas, um neuroblastoma, um cancro da cabeça e pescoço, um cancro da bexiga, renal, cerebral, gástrico ou preferivelmente um cancro colo-rectal, da próstata, da mama, do pulmão (em especial cancro do pulmão de células não pequenas) ou epitelial, em especial epidermóide, por exemplo cervical.

Para além disto, a formulação diluída da invenção presente é útil no tratamento de estados para os quais se utiliza, do mesmo modo, o Paclitaxel[®]. Para determinados tumores as epotilonas manifestam efeitos positivos superiores aos do Paclitaxel[®]. Para determinados tumores, por exemplo para determinados tipos de tumores pulmonares, por exemplo A549 do pulmão, a epotilona B manifesta efeitos positivos superiores, quando comparada com o Paclitaxel[®].

Em geral, pode administrar-se uma formulação

diluída da invenção presente num quantidade que seja eficaz do ponto de vista terapêutico contra uma doença proliferativa que possa ser tratada por administração de uma epotilona, por exemplo a epotilona A e/ou a epotilona B, em especial a epotilona B. Inclui-se nessas doenças proliferativas qualquer doença proliferativa tal como as mencionadas acima, em especial uma doença tumoral, manifestando-se preferivelmente a reacção a uma quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico numa menor proliferação, por exemplo através de um menor crescimento do tumor ou mesmo (mais preferivelmente) uma regressão do tumor ou (de preferência) o desaparecimento do tumor. A quantidade exacta e a duração da administração podem depender da natureza da epotilona, por exemplo epotilona A, epotilona B ou uma mistura de ambas, do tipo específico de células com crescimento maligno que são características daquele tumor específico, da gravidade do estado, da taxa de administração, bem como do estado de saúde e da reacção do paciente ao tratamento.

Para além disto, pode combinar-se uma formulação farmacêutica da invenção presente sob uma forma adequada para administração parentérica, por exemplo uma solução para infusão preparada diluindo um concentrado para infusão ou uma composição liofilizada que se reconstituiu, com outros tratamentos para o tumor que sejam do conhecimento de um especialista da técnica, por exemplo a radiação, ou pode ser administrada integrando uma terapia de combinação que inclua pelo menos mais um agente quimioterapêutico. A

administração de uma combinação de agentes activos pode ser levada a cabo em simultâneo, ou consecutivamente, sendo administrado em primeiro lugar qualquer um dos agentes activos. A dosagem dos agentes activos numa terapêutica de combinação pode depender da eficácia e do local de actuação de cada um dos agentes activos, bem como dos efeitos e sinergia entre os agentes utilizados na terapia de combinação.

Pode incluir-se nos outros agentes quimioterapêuticos, em especial qualquer agente quimioterapêutico que seja ou possa ser utilizado no tratamento de doenças tumorais, tais como os agentes quimioterapêuticos derivados das seguintes classes:

- (A) agentes alquilantes, preferivelmente quimioterapêuticos promovendo ligações cruzadas, preferivelmente agentes bis-alquilantes,
- (B) antibióticos anti tumorais, preferivelmente doxorrubicina (Adriamicina[®], Rubex[®]);
- (C) antimetabolitos;
- (D) (D) alcalóides de plantas;
- (E) agentes hormonais e antagonistas;
- (F) modificadores das respostas biológicas, preferivelmente linfoquinas ou interferões;

- (G) inibidores da proteína tirosina quinases e/ou de serina/treonina quinases;
- (H) oligonucleótidos ou derivados de oligonucleótidos de sentido reverso; ou
- (I) agentes miscelâneos ou agentes com mecanismo de actuação diferente ou desconhecido, preferivelmente da classe do Taxano, em especial o Taxotere[®] ou mais especialmente o paclitaxel (Taxol[®]).

Uma formulação diluída da invenção presente pode, portanto, ser útil em formulações contra o cancro a título de agente único, ou integrar regimes de combinação para o tratamento de diversos tumores.

A utilidade de todas as formulações diluídas da invenção presente pode ser observada nos ensaios clínicos habituais para, por exemplo, indicações já conhecidas para dosagens de epotilona que proporcionem teores de epotilona equivalentes; por exemplo utilizando dosagens na gama de entre 0,1 e 6 mg/m² da epotilona para tratamento semanal e de cerca de 0,3 a 18 mg/m² da epotilona para tratamento de três em três semanas num mamífero com 75 quilogramas, por exemplo um ser humano adulto com 1,73 m², bem como em modelos animais padrão. Por exemplo, os efeitos anti tumorais de regimes de dose única estão a ser investigados

num modelo de cancro do ovário humano SKOV3 bem como num modelo de glioma U373.

A maior biodisponibilidade de uma epotilona administrada sob a forma de uma a formulação diluída da invenção presente pode ser observada em testes em animais padrão e em ensaios clínicos, por exemplo tal como os descritos acima. Naturalmente, as quantidades exactas de epotilona e da formulação farmacêutica que se vão administrar podem depender de uma série de factores, por exemplo o estado que se pretenda tratar, a epotilona exacta a utilizar, a duração pretendida para ao tratamento e a taxa de administração da epotilona. Por exemplo, podem determinar-se a quantidade de epotilona necessária e a sua taxa de administração, com base em técnicas conhecidas *in vivo* e *in vitro*, por exemplo tal como se descreveu acima, determinando durante quanto tempo uma determinada concentração de epotilona no plasma sanguíneo permanece a valores aceitáveis para ter um efeito terapêutico.

Podem administrar-se convenientemente as formulações diluídas da invenção presente por via endovenosa a dosagens de entre cerca de 0,1 e 100 mg/m², por exemplo 0,2 a 100 mg/m² de epotilona A e entre cerca de 0,1 e 50 mg/m², por exemplo 0,2 a 50 mg/m² de epotilona B. Preferivelmente, para um tratamento seminal, a dose será de entre 0,1 e 6 mg/m², preferivelmente 0,1 a 5, mais preferivelmente 0,1 a 3, ainda mais preferivelmente 0,1 a 1,7 mg/m², de preferência 0,1 a 1 mg/m²; para o tratamento de três em

três semanas a dose será de entre 0,3 e 18 mg/m², preferivelmente 0,3 a 15, mais preferivelmente 0,3 a 12, ainda mais preferivelmente 0,3 a 7.5 mg/m², de preferência 1,0 a 3.0 mg/m². Esta dose é administrada preferivelmente a um ser humano por administração endovenosa durante 2 a 180 minutos, preferivelmente 2 a 120 minutos, mais preferivelmente durante 5 a 30 minutos, de preferência durante 10 a 30 minutos, por exemplo durante 30 minutos.

A concentração e a intensidade de dosagem pode preferivelmente ser tal que se consiga um teor de dose eficaz de entre 0,5 e 15 mg/dia, mais preferivelmente 1 a 10 mg/dia, mais preferivelmente 2 a 8 mg/dia. A dose recebida por administração endovenosa bem como a concentração no sangue podem ser determinadas com precisão com base em técnicas conhecidas, *in vivo* e *in vitro*.

Noutro aspecto ainda, a invenção proporciona um método de administração de uma epotilona a um sujeito que necessite de um tratamento com epotilona, que inclui administrar-se por via parentérica uma formulação diluída da invenção presente a um sujeito que necessite de um tal tratamento. Mais especificamente, um tal método de administrar uma epotilona inclui (a) diluir-se uma formulação farmacêutica de acordo com a invenção, por exemplo sob a forma de um concentrado para infusão ou de uma composição liofilizada, com um meio aquoso, para se formar uma solução adequada para administração parentérica, por exemplo endovenosa, e (b) administrar-se uma tal solução ao sujeito.

Noutro aspecto ainda, a invenção proporciona a utilização de uma epotilona no fabrico de um medicamento adequado para administração parentérica.

A invenção é ilustrada através dos exemplos seguintes que não se pretende limitem o âmbito da invenção presente. Todas as percentagens são em peso/peso a não ser quando se especificar algo em contrário. Quaisquer componentes das formulações farmacêuticas podem também estar descritos em Fiedler, H. P. "Lexikon der Hilfsstoffe fur Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", Editado por Cantor, D-7960 Aulendorf, 4ª edição revista e aumentada (1996), cujo conteúdo se incorpora neste documento por citação.

EXEMPLOS

Exemplo 1

Dissolve-se epotilona (15 mg de B ou 50 mg de A) em propilenoglicol a 98-100 % (1,0 mL). Filtra-se a solução para a esterilizar, através de um filtro com poros com a dimensão de 0,22 micron, e carrega-se em ampolas de 1 mL. Utilizam-se as ampolas cheias para armazenagem e para transporte. As ampolas cheias são estáveis durante um período de pelo menos 12 meses a uma temperatura de entre 2 e 8 °C. Antes da administração por via endovenosa, adiciona-se o conteúdo de uma ampola a entre 250 e 1.000 mL de

uma solução de glucose s 5 % em água para injeção. A solução endovenosa que deste modo se obtém é estável durante um período de 8 horas à temperatura ambiente.

Exemplos 2 a 7

Repete-se a experiência do Exemplo 1 utilizando os sistemas solventes baseados em etanol absoluto e aquoso e diversos sistemas solventes baseados em polietilenoglicol (Tabela 1).

Tabela 1:

Exemplo	Sistema Solvente
2	Etanol absoluto
3	Polietilenoglicol 300
4	Polietilenoglicol 400
5	Etanol a entre 50 e 100 %
6	Polietilenoglicol 300: 90 a 100 %
7	Polietilenoglicol 400: 90 a 100 %

Todas as soluções para infusão obtidas dos Exemplos 2 a 7 são estáveis durante um período de 8 horas à temperatura ambiente.

Exemplo 8

Resumem-se na Tabela 2 as solubilidades em diversos sistemas solventes. Quando não se indica algo em contrário, os dados de solubilidade referem-se a T = 22 °C.

Tabela 2: Solubilidade da epotilona B em diversos sistemas solventes.

Solvente/Sistema solvente		Solubilidade [g/L] \pm 10 %
H ₂ O (pH 6,0)		0,16 (0,19 a 4 °C)
Tampão fosfato, pH 7,4		0,16 (0,19 a 4 °C)
H ₂ O, 0,9 % de glucose		0,16
H ₂ O, 5 % de glucose		0,16
H ₂ O, 15 % de glicerina		0,19
H ₂ O, 5 % de poloxâmero 188		0,23
EtOH/H ₂ O (v/v)	100/0	> 50
	50/50	27
	30/70	4,1
	20/80	1,3
	10/90	1,1
PEG 300/H ₂ O (v/v)	100/0	12
	50/50	10
	70/30	2,5
PEG 400/H ₂ O (v/v)	100/0	30
	50/50	11
	70/30	2,3
Propilenoglicol/H ₂ O (v/v)	100/0	26
	70/30	10,4
	50/50	1,6

A solubilidade da epotilona B em água a pH neutro é de cerca de 160 mg/L, e consegue-se uma solubilidade

significativamente superior em misturas de PEG/água, propilenoglicol/água, ou EtOH/água. Em comparação, a solubilidade da epotilona A em água anteriormente descrita era de 940 mg/L, e de 700 mg/L para misturas das epotilonas A e B.

Exemplo 9

Determina-se a estabilidade dos concentrados para infusão aquosos em relação às dos não aquosos em polietilenoglicol incluindo epotilona B, a diversas concentrações e a várias temperaturas. Dissolve-se tipicamente uma quantidade conhecida de epotilona B em 1,0 mL de cada um dos vários sistemas solventes e filtra-se cada uma das soluções obtidas para a esterilizar, colocando-se em frascos de 1 mL em vidro branco com rolhas de borracha cinzenta e tampas cinzentas que podem ser abertas. A Tabela 3 descreve a quantidade de produto de degradação formado ao longo de um período de até sete meses. Analisa-se a estabilidade determinando a formação de produtos de degradação em cada um dos concentrados para infusão em função do tempo e da temperatura. Analisam-se as diversas amostras por HPLC, preparam-se as amostras diluindo o concentrado respectivo com um meio aquoso. A estabilidade de todos os concentrados ao fim de 3 meses a entre 2 e 8 °C é comparável. A temperaturas superiores, por exemplo a 25 °C, os sistemas solventes não aquosos incluindo PEG exibem em geral uma maior estabilidade que os sistemas solventes aquosos contendo PEG.

Tabela 3 Proporção de produtos de degradação em concentrados para infusão contendo PEG, aquosos vs. não aquosos.

Sistema Solvente	Dosagem	Tempo	2-8°C	25°C
PEG 400	1 mg/mL	3 meses	<0,1	0,2
PEG 400/água a 90:10 (p/p)	1 mg/mL	3 meses	<0,1	0,4
PEG 300	1 mg/mL	3 meses	<0,1	-
PEG 300/ água a 90:10 (p/p)	15 mg/mL	7 meses	<0,1	1,0
etanol/água a 59:41 (p/p)	5 mg/mL	inicial	< 0,1	-
		1 mês	0,3	
		5 meses	0,3	

Lisboa, 3 de Agosto de 2009

REIVINDICAÇÕES

1. Um formulação farmacêutica sob a forma de um concentrado para infusão, incluindo uma epotilona e um solvente orgânico aceitável do ponto de vista farmacêutico.

2. Uma formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 incluindo uma epotilona e um solvente orgânico aceitável do ponto de vista farmacêutico na ausência de um tensoactivo com um valor de HLB de 10 ou maior.

3. Uma formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 incluindo uma epotilona e um solvente orgânico aceitável do ponto de vista farmacêutico, seleccionado de entre (i) um álcool ou (ii) uma N-alquilpirrolidona.

4. Uma formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, na qual o solvente aceitável do ponto de vista farmacêutico seja um polietilenoglicol.

5. Uma formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores incluindo adicionalmente a adição de água.

6. Uma formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, na qual a água esteja presente numa quantidade de até 45 % p/v.

7. Uma formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 6, na qual a água esteja presente numa quantidade de até 0,5 % p/v.

8. Uma formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, na qual a epotilona esteja numa concentração de entre 1 e 5 mg/mL.

9. Uma solução para infusão contendo um formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores e um solvente orgânico aceitável do ponto de vista farmacêutico.

10. A utilização de uma formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, no fabrico de um medicamento adequado para administração parentérica.

11. Uma composição tal como a reivindicada na reivindicação 1, que não contenha nenhum tensioactivo com um valor de HLB de 10 ou superior.

Lisboa, 3 de Agosto de 2009

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- DE 4138042, Hoehe
- WO 9310121 A
- DE 4138042 A2
- WO 9719086 A
- WO 9825929 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- GERTH, K. et al. *J. Antibiot.*, 1956, vol. 49, 560-3
- FIEDLER, H. P. *Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete*. Editio Cantor, 1998
- *European Pharmacopoeia*. 1997