



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(21) BR 112021001148-0 A2**



**(22) Data do Depósito: 25/09/2018**

**(43) Data da Publicação Nacional: 20/04/2021**

---

**(54) Título:** SOLUÇÕES ESTÁVEIS DE COMPLEXO DE RADIONUCLÍDEO CONCENTRADO

**(51) Int. Cl.:** A61K 51/08.

**(30) Prioridade Unionista:** 25/07/2018 US 16/045,484; 25/07/2018 IB PCT/IB2018/055575.

**(71) Depositante(es):** ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS S.A..

**(72) Inventor(es):** DANIELA CHICCO; DONATO BARBATO; FRANCESCO DE PALO; LORENZA FUGAZZA; MAURIZIO MARIANI; GIOVANNI TESORIERE; CLEMENTINA BRAMBATI.

**(86) Pedido PCT:** PCT IB2018057415 de 25/09/2018

**(87) Publicação PCT:** WO 2020/021322 de 30/01/2020

**(85) Data da Fase Nacional:** 21/01/2021

**(57) Resumo:** A presente invenção refere-se às soluções de complexo de radionuclídeo de alta concentração e de alta estabilidade química, que permite seu uso como produto de fármaco para fins de diagnóstico e/ou terapêuticos. A estabilidade do produto de fármaco é alcançada por pelo menos um estabilizador contra degradação radiolítica. O uso de dois estabilizadores introduzidos durante o processo de fabricação em diferentes estágios se mostrou de vantagem particular.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para  
**“SOLUÇÕES ESTÁVEIS DE COMPLEXO DE RADIONUCLÍDEO  
CONCENTRADO”**.

**Descrição**

**CAMPO DA INVENÇÃO**

[001] A presente invenção refere-se às soluções de complexo de radionuclídeo de alta concentração e de alta estabilidade química e radioquímica, que permite seu uso como produto de fármaco comercial para diagnóstico e/ou fins terapêuticos.

**ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

[002] O conceito de entrega de fármaco alvejada é com base em receptores de célula que são superexpressos na célula-alvo em contraste com as células que não devem ser alvejadas. Se um fármaco tiver um sítio de ligação àqueles receptores de célula superexpressos, o mesmo permite que a entrega do fármaco após sua administração sistêmica em alta concentração naquelas células-alvo enquanto deixa outras células, que não são, de maneira interessante, afetadas. Por exemplo, se células tumorais forem caracterizadas por uma superexpressão de um receptor de célula específico, um fármaco com afinidade de ligação ao dito receptor se acumulará, após infusão intravenosa, em alta concentração no tecido tumoral enquanto deixa o tecido normal não afetado.

[003] Esse conceito de entrega de fármaco alvejada também foi usado em radiomedicina para entregar radionuclídeos seletivamente nas células-alvo para diagnóstico ou fins terapêuticos.

[004] Para essa aplicação radiomedicinal, a porção química de ligação ao receptor de célula-alvo é tipicamente ligada a um agente quelante que tem capacidade para formar um complexo forte com os íons de metal de um radionuclídeo. Esse fármaco radiofarmacêutico é, então, entregue à célula-alvo e a degradação do radionuclídeo se dá,

então, liberando-se elétrons de alta energia, pósitrons ou partículas alfa, assim como raios gama, no sítio-alvo.

[005] Um problema da técnica com aqueles produtos de fármaco radiofarmacêutico é que a degradação do radionuclídeo ocorre constantemente, por exemplo, também durante a fabricação e durante armazenamento do produto de fármaco, e as emissões de alta energia liberadas induzem a clivagem das ligações químicas das moléculas que fazem parte do produto de fármaco. Isso é frequentemente denominado radiólise ou degradação radiolítica. A degradação radiolítica da porção química de ligação ao receptor do fármaco pode resultar em uma diminuição em sua eficácia para atuar como um diagnóstico e/ou terapêutico.

[006] A fraca estabilidade desses produtos de fármaco radiofarmacêutico e sua falta de qualquer vida útil significativa exigiram que esses fármacos devam, ainda, ser fabricados como uma unidade de dose do paciente individual nos laboratórios no hospital e administrados imediatamente ao paciente que devia estar presente naquele hospital já esperando pelo tratamento radiológico. Para facilitar tal preparação de fármaco nos laboratórios de hospital, kits liofilizados "frios" (isto é, não radioativos) foram desenvolvidos, os quais compreendem a porção química de ligação ao receptor de célula ligada a um agente quelante sem o radionuclídeo. O conteúdo liofilizado desses frascos de kit deve, então, ser reconstituído com uma solução do radionuclídeo logo antes da administração (*Das et al. J Radioanal Nucl Chem* 2014, 299, 1.389 a 1.398; *Das et al. Current Radiopharmaceuticals* 2014, 7, 12 a 19; *Luna-Gutierrez et al. J Radioanal Nucl Chem* 2017, 314, 2.181 a 2.188). No entanto, esses kits não são "prontos para o uso", na medida em que exigem a etapa de reconstituição e além de etapas de processamento adicionais (por exemplo, aplicar calor para a reação de complexação) assim como

etapas de purificação e esterilização antes que o fármaco possa ser finalmente administrado.

[007] Para reduzir radiólise de produtos de fármaco radiofarmacêutico e, assim, melhorar a estabilidade, várias estratégias foram exploradas com mais ou menos sucesso: O produto de fármaco pode ser armazenado em baixas temperaturas, ou produzido em alta diluição, ou estabilizadores podem ser adicionados.

[008] No entanto, a adição de estabilizadores pode ser problemática, na medida em que esses produtos químicos podem ter um impacto negativo sobre a complexação do radionuclídeo no agente quelante ou podem ter uma solubilidade limitada e precipitado a partir da solução. Etanol foi relatado como estabilizador contra radiólise (*WO 2008/009444*). Embora etanol possa não ter um impacto negativo sobre a complexação ou um problema de solubilidade, quantidades superiores de etanol em uma solução de infusão podem ser fisiologicamente problemáticas e podem ter um impacto negativo sobre a tolerabilidade do produto de fármaco.

[009] A produção do produto de fármaco em alta diluição tem a desvantagem de que grandes volumes de soluções de infusão devem ser administrados aos pacientes. Para conveniência dos pacientes e por razões de tolerabilidade de fármaco seria altamente desejável fornecer o produto de fármaco radiofarmacêutico em uma alta concentração. Essas soluções altamente concentradas, no entanto, estão, em particular, propensas à radiólise. Portanto, existem posições contraditórias entre, por um lado, evitar radiólise através da diluição do produto de fármaco, porém, por outro lado, evitar desconforto do paciente durante o tratamento fornecendo-o uma solução de fármaco concentrada. Em *Mathur et al. Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals, 2017, 32(7), 266 a 273*, um produto de alta concentração foi relatado e reivindicado como pronto para o uso. No

entanto, essa composição pode ser problemática com relação à tolerabilidade, na medida em que contém altas quantidades de etanol.

[0010] Permanece, portanto, um desafio para projetar um produto de fármaco radiofarmacêutico pronto para o uso que possa ser produzido em escala comercial e entregue como uma solução suficientemente estável e estéril em uma alta concentração que resulta em um pequeno volume de infusão conveniente para o paciente e que tem uma composição de alta tolerabilidade fisiológica (por exemplo, uma composição que não contém etanol).

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0011] Os presentes inventores constataram agora uma maneira de projetar e produzir uma solução de complexo de radionuclídeo altamente concentrada que é química e radioquimicamente muito estável mesmo que armazenada em temperaturas de meio ambiente ou elevadas a curto prazo, de modo que a mesma possa ser produzida em escala comercial e fornecida como produto radiofarmacêutico pronto para o uso.

[0012] A presente invenção é fornecida em vários aspectos, conforme destacado a seguir:

[0013] Uma solução aquosa farmacêutica que compreende

[0014] um complexo formado por

[0015] (ai) um radionuclídeo e

[0016] (aii) uma porção química orgânica de ligação ao receptor de célula ligada a um agente quelante; e

[0017] (b) pelo menos um estabilizador contra degradação radiolítica;

[0018] em que

[0019] o dito radionuclídeo está presente em uma concentração que fornece uma radioatividade volumétrica de pelo menos 100 MBq/ml, preferencialmente de pelo menos 250 MBq/ml.

[0020] O dito estabilizador (ou estabilizadores), componente (b), está presente em uma concentração total de pelo menos 0,2 mg/ml, preferencialmente pelo menos 0,5 mg/ml, mais preferencialmente pelo menos 1,0 mg/ml, ainda mais preferencialmente pelo menos 2,7 mg/ml.

[0021] Uma solução aquosa farmacêutica que compreende

[0022] um complexo formado por

[0023] (ai) o radionuclídeo  $^{177}\text{Lu}$  (Lu-177), presente em uma concentração que fornece uma radioatividade volumétrica de 250 a 500 MBq/ml e

[0024] (aii) a porção química orgânica de ligação ao receptor de somatostatina ligada ao agente quelante DOTA-TATE (oxodotreotídeo) ou DOTA-TOC (edotreotídeo);

[0025] (bi) ácido gentsílico ou um sal do mesmo como o primeiro estabilizador contra degradação radiolítica presente em uma concentração de 0,5 a 1 mg/ml;

[0026] (bii) ácido ascórbico ou um sal do mesmo como o segundo estabilizador contra degradação radiolítica presente em uma concentração de 2,0 a 5,0 mg/ml.

[0027] Um processo para fabricar a dita solução aquosa farmacêutica, conforme definida acima, que compreende as etapas de processo:

[0028] Formar um complexo do radionuclídeo e da porção química orgânica de ligação ao receptor de célula ligada ao agente quelante

[0029] preparando-se uma solução aquosa que compreende o radionuclídeo;

[0030] preparando-se uma solução aquosa que compreende a porção química orgânica de ligação ao receptor de célula ligada ao agente quelante, um primeiro estabilizador, opcionalmente, um segundo estabilizador; e

[0031] misturando-se as soluções obtidas nas etapas (1.1) e (1.2) e

aquecendo-se a mistura resultante;

[0032] Diluir a solução de complexo obtida através da etapa (1)

[0033] (2.1) preparando-se uma solução de diluição aquosa que compreende, opcionalmente, um segundo estabilizador; e

[0034] (2.2) misturando-se a solução de complexo obtida através da etapa (1) com a solução de diluição obtida através da etapa (2.1).

[0035] A presente invenção fornece as seguintes vantagens:

[0036] A alta concentração permite administrar uma alta dose dentro de um curto período de tempo. Por exemplo, no caso de  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE, a alta dose de 7,4 GBq pode ser fornecida em um pequeno volume de 20,5 a 25,0 ml, que permite que a administração de infusão IV seja concluída dentro de cerca de 20 a 30 minutos.

[0037] O uso de estabilizador (ou estabilizadores) adequado, de acordo com a presente invenção, conforme descrito no presente documento, assegura a alta estabilidade, pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de estabilidade química com relação à pureza química para a molécula de ligação ao receptor de célula após 72 horas a 25 °C, mesmo se essa molécula for uma molécula peptídica sensível. Por exemplo, para DOTA-TATE 100% de pureza química foi encontrada após 72 horas a 25 °C e foi encontrada mesmo após 48 horas a 32 °C. Mesmo sob condições de temperatura elevada a curto prazo (32 °C por 12 h e 25 °C por 60 h) tal alta estabilidade foi encontrada com relação à pureza química.

[0038] Além disso, o uso de estabilizador (ou estabilizadores) adequado, de acordo com a presente invenção, conforme descrito no presente documento, assegura a alta estabilidade, pelo menos 95% de estabilidade radioquímica com relação ao complexo de radionuclídeo de pureza radioquímica. Por exemplo, para  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE pelo menos 95% de pureza radioquímica foi encontrada após 72 horas a 25 °C. Mesmo sob condições de temperatura elevada a curto prazo (32 °C por

12 h e 25 °C por 60 h) tal alta estabilidade foi encontrada com relação à pureza radioquímica.

[0039] Embora estabilidade suficiente possa ser alcançada já com um único estabilizador, o uso de dois estabilizadores se mostrou ter adequabilidade particular na estabilização de soluções radiofarmacêuticas sensíveis. Em particular, a presença de um estabilizador durante a formação de complexo e outro estabilizador adicionado após a formação de complexo é vantajoso na medida em que assegura que já durante a reação de complexação, a molécula de ligação ao receptor de célula seja protegida contra radiólise e o outro estabilizador aprimore o efeito protetor para o período de vida útil.

[0040] Além disso, através dessa aplicação sequencial dos dois estabilizadores assegura-se que durante a complexação apenas uma quantidade relativamente pequena de estabilizador esteja presente (que minimiza a potencial interferência desse estabilizador na reação de complexação) e após a complexação uma quantidade grande de uma combinação de estabilizador está presente (que fortalece o poder protetor dos estabilizadores durante o seguinte período de tempo de armazenamento de produto de fármaco).

[0041] Essa aplicação sequencial de dois estabilizadores também reduz o estresse térmico geral desses estabilizadores, na medida em que um deles não está presente quando a reação de complexação, que envolve altas temperaturas, ocorre.

[0042] Além disso, particularmente o uso de dois estabilizadores diferentes é vantajoso na medida em que essa combinação é mais eficaz na reação com os vários radicais diferentes possivelmente formados pela radiólise da molécula de ligação ao receptor de célula do que apenas um único estabilizador pode fazer.

[0043] A composição da solução radiofarmacêutica não exige a presença de etanol. A solução é suficientemente estável sem etanol. A

ausência de etanol é vantajosa com relação à tolerabilidade fisiológica da solução.

[0044] Uma vida útil de pelo menos 3 dias é necessária para permitir que um produto de fármaco radiofarmacêutico seja fabricado a partir de um sítio de produção farmacêutica centralizada e para comercializar o mesmo como um produto de fármaco pronto para o uso.

[0045] Portanto, devido à alta estabilidade (72 h a 25 °C) a presente invenção permite a produção farmacêutica centralizada em padrões da mais alta qualidade (por exemplo, cGMP) e em escala industrial, por exemplo, em tamanho de lote de 74 GBq ou 148 GBq que fornece o produto de fármaco em diversas unidades de dose, por exemplo, unidades de dose suficientes para o tratamento de 10 a 20 pacientes ao mesmo tempo.

[0046] Além disso, devido à alta estabilidade, há tempo suficiente para que a presente invenção seja enviada de um sítio de produção farmacêutica centralizada para centros clínicos remotos.

[0047] Mais ainda, devido à alta estabilidade, a presente invenção pode ser fornecida como uma solução de infusão pronta para o uso que pode ser imediatamente administrada ao paciente sem uma necessidade de que a equipe clínica realize qualquer trabalho preparatório antes da administração.

[0048] A presente invenção é de adequabilidade particular para os peptídeos de ligação ao receptor somatostatina, aqui, em particular, para os análogos de somatostatina bem sensíveis octreotida e octreotato que são, em particular, propensos às reações de degradação. Além disso, a presente invenção tem adequabilidade particular para o radionuclídeo Lutécio-177 com suas características de radioatividade específicas.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0049] A seguir, no presente documento, a presente invenção é

descrita em mais detalhes e é exemplificada.

[0050] Em geral, a presente invenção se refere a uma solução aquosa farmacêutica, em particular uma solução aquosa radiofarmacêutica. A solução é para uso/aplicação/administração intravenosa (IV). A solução é estável, concentrada e pronta para o uso.

[0051] A estabilidade da solução apurada pelo uso de estabilizadores contra degradação radiolítica.

[0052] Em geral, os estabilizadores usados de acordo com as presentes invenções podem ser selecionados dentre ácido gentísico (ácido 2,5-di-hidroxibenzoico) ou sais do mesmo, ácido ascórbico (ácido L-ascórbico, vitamina C) ou sais do mesmo (por exemplo, ascorbato de sódio), metionina, histidina, melatonina, etanol e Se-metionina. Estabilizadores preferenciais são selecionados dentre ácido gentísico ou sais do mesmo, e ácido ascórbico ou sais do mesmo.

[0053] Etanol é considerado como estabilizador menos preferencial devido aos problemas de tolerabilidade associados ao mesmo, caso presente em concentrações superiores. Etanol deverias ser evitado, de maneira ideal, nas soluções da presente invenção (em outras palavras: isento de etanol), pelo menos a quantidade de etanol nas soluções da presente invenção deve ser limitada, por exemplo, menos que 5%, preferencialmente menos que 2%, mais preferencialmente menos que 1% na solução final que é prevista como injetada/infundida. Ainda mais preferencialmente, a solução é isenta de etanol.

[0054] De acordo com a presente invenção as seguintes modalidades são fornecidas:

[0055] Uma solução aquosa farmacêutica que compreende

[0056] um complexo formado por

[0057] (ai) um radionuclídeo e

[0058] (aii) uma porção química orgânica de ligação ao receptor de célula ligada a um agente quelante; e

- [0059] pelo menos um estabilizador contra degradação radiolítica;
- [0060] em que
- [0061] o dito radionuclídeo está presente em uma concentração que fornece uma radioatividade volumétrica de pelo menos 100 MBq/ml, preferencialmente de pelo menos 250 MBq/ml.
- [0062] 2. A solução aquosa farmacêutica, de acordo com a modalidade 1,
- [0063] em que o dito estabilizador (ou estabilizadores), componente (b), está presente em uma concentração total de pelo menos 0,2 mg/ml, preferencialmente pelo menos 0,5 mg/ml, mais preferencialmente pelo menos 1,0 mg/ml, ainda mais preferencialmente pelo menos 2,7 mg/ml.
- [0064] 3. A solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o dito radionuclídeo está presente em uma concentração que fornece uma radioatividade volumétrica de 100 a 1.000 MBq/ml, preferencialmente de 250 a 500 MBq/ml.
- [0065] 4. A solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o dito estabilizador (ou estabilizadores) está presente em uma concentração total de 0,2 a 20,0 mg/ml, preferencialmente de 0,5 a 10,0 mg/ml, mais preferencialmente de 1,0 a 5,0 mg/ml, ainda mais preferencialmente de 2,7 a 4,1 mg/ml.
- [0066] 5. A solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores,
- [0067] em que o componente (b) é apenas um estabilizador contra degradação radiolítica, isto é, apenas um primeiro estabilizador.
- [0068] 6. A solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores,
- [0069] em que o componente (b) são pelo menos dois estabilizadores contra degradação radiolítica, isto é, pelo menos um primeiro e um segundo estabilizador, preferencialmente apenas dois

estabilizadores, isto é, apenas um primeiro e um segundo estabilizador.

[0070] 7. A solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 5 a 6, em que o primeiro estabilizador está presente em uma concentração de 0,2 a 5 mg/ml, preferencialmente de 0,5 a 5 mg/ml, mais preferencialmente de 0,5 a 2 mg/ml, ainda mais preferencialmente de 0,5 a 1 mg/ml, ainda mais preferencialmente de 0,5 a 0,7 mg/ml.

[0071] 8. A solução aquosa farmacêutica, de acordo com a modalidade 6 ou 7, em que o segundo estabilizador está presente em uma concentração de 0,5 a 10 mg/ml, mais preferencialmente de 1,0 a 8,0 mg/ml, ainda mais preferencialmente de 2,0 a 5,0 mg/ml, ainda mais preferencialmente de 2,2 a 3,4 mg/ml.

[0072] 9. A solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o estabilizador (ou estabilizadores) é selecionado dentre ácido gentísico (ácido 2,5-dihidroxibenzoico) ou sais do mesmo, ácido ascórbico (ácido L-ascórbico, vitamina C) ou sais do mesmo (por exemplo, ascorbato de sódio), metionina, histidina, melatonina, etanol e Se-metionina, preferencialmente selecionado dentre ácido gentísico ou sais do mesmo, e ácido ascórbico ou sais do mesmo.

[0073] 10. A solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 5 a 9, em que o primeiro estabilizador é selecionado dentre ácido gentísico e ácido ascórbico, preferencialmente o primeiro estabilizador é ácido gentísico.

[0074] 11. A solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 6 a 10, em que o segundo estabilizador é selecionado dentre ácido gentísico e ácido ascórbico, preferencialmente o segundo estabilizador é ácido ascórbico.

[0075] 12. A solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 6 a 8, em que o primeiro estabilizador é ácido

gentísico ou um sal do mesmo, e o segundo estabilizador é ácido ascórbico ou um sal do mesmo, e a razão da concentração (em mg/ml) do primeiro estabilizador para a concentração (em mg/ml) do segundo estabilizador é de 1:3 a 1:7, preferencialmente de 1:4 a 1:5.

[0076] 13. A solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o radionuclídeo é selecionado dentre  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{211}\text{At}$ ,  $^{82}\text{Rb}$ ,  $^{166}\text{Ho}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{90}\text{Y}$ , preferencialmente selecionado dentre  $^{177}\text{Lu}$  e  $^{68}\text{Ga}$ , mais preferencialmente é  $^{177}\text{Lu}$ .

[0077] 14. A solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que a porção química de ligação ao receptor de célula é um peptídeo de ligação ao receptor de somatostatina, preferencialmente o dito peptídeo de ligação ao receptor de somatostatina é selecionado dentre octreotida, octreotato, lanreotida, vapreotida e pasireotida, preferencialmente selecionado dentre octreotida e octreotato.

[0078] 15. A solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o agente quelante é selecionado dentre DOTA, DTPA, NTA, EDTA, DO3A, NOC e NOTA, preferencialmente é DOTA.

[0079] 16. A solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que a porção química de ligação ao receptor de célula e o agente quelante formam em conjunto moléculas selecionadas dentre DOTA-OC, DOTA-TOC (edotretóideo), DOTA-NOC, DOTA-TATE (oxodotretóideo), DOTA-LAN e DOTA-VAP, preferencialmente selecionadas dentre DOTA-TOC e DOTA-TATE, mais preferencialmente é DOTA-TATE.

[0080] 17. A solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o radionuclídeo, a porção química de ligação ao receptor de célula e o agente quelante formam

em conjunto o complexo  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TOC ( $^{177}\text{Lu}$ -edotreotídeo) ou  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE ( $^{177}\text{Lu}$ -oxodotreotídeo), preferencialmente  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE.

[0081] 18. A solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, que compreende ainda um tampão, preferencialmente o dito tampão é um tampão de acetato, preferencialmente em uma quantidade para resultar em uma concentração de 0,3 a 0,7 mg/ml (preferencialmente cerca de 0,48 mg/ml) de ácido acético e de 0,4 a 0,9 mg/ml (preferencialmente cerca de 0,66 mg/ml) de acetato de sódio.

[0082] 19. A solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, que compreende ainda um agente sequestrante, preferencialmente o dito agente sequestrante é ácido dietilentriaminapenta-acético (DTPA) ou um sal do mesmo, preferencialmente em uma quantidade para resultar em uma concentração de 0,01 a 0,10 mg/ml (preferencialmente cerca de 0,05 mg/ml).

[0083] 20. A solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, que tem uma vida útil de pelo menos 24 horas (h) a  $\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ , pelo menos 48 h a  $\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ , pelo menos 72 h a  $\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ , de 24 h a 120 h a  $\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ , de 24 h a 96 h a  $\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ , de 24 h a 84 h a  $\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ , de 24 h a 72 h a  $\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ , em particular tem uma vida útil de 72 h a  $\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

[0084] 21. A solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que a dita solução é produzida em fabricação de escala comercial, em particular é produzida em um tamanho de lote de pelo menos 20 GBq, pelo menos 50 GBq, pelo menos 70 GBq.

[0085] 22a. A solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, é pronta para o uso.

[0086] 22b. A solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, é para uso comercial.

[0087] 23. Uma solução aquosa farmacêutica que compreende

[0088] um complexo formado por

[0089] (ai) o radionuclídeo  $^{177}\text{Lu}$  (Lu-177), presente em uma concentração que fornece uma radioatividade volumétrica de 250 a 500 MBq/ml e

[0090] (aii) a porção química orgânica de ligação ao receptor de somatostatina ligada ao agente quelante DOTA-TATE (oxodotreotídeo) ou DOTA-TOC (edotreotídeo);

[0091] (bi) ácido gentísico ou um sal do mesmo como o primeiro estabilizador contra degradação radiolítica presente em uma concentração de 0,5 a 1 mg/ml;

[0092] (bii) ácido ascórbico ou um sal do mesmo como o segundo estabilizador contra degradação radiolítica presente em uma concentração de 2,0 a 5,0 mg/ml.

[0093] 24. A solução aquosa farmacêutica, de acordo com a modalidade 23, que compreende ainda:

[0094] ácido dietilentriaminapenta-acético (DTPA) ou um sal do mesmo em uma concentração de 0,01 a 0,10 mg/ml.

[0095] 25. A solução aquosa farmacêutica, de acordo com as modalidades 23 ou 24, que compreende ainda:

[0096] ácido acético em uma concentração de 0,3 a 0,7 mg/ml e acetato de sódio em uma concentração de 0,4 a 0,9 mg/ml.

[0097] 26. A solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o estabilizador (ou estabilizadores) está presente na solução durante a formação de complexo de componentes (ai) e (aii).

[0098] 27. A solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 5 a 26, em que apenas o primeiro estabilizador

está presente durante a formação de complexo de componentes (ai) e (aii), preferencialmente em uma quantidade para resultar em uma concentração de 0,5 a 5 mg/ml, mais preferencialmente de 0,5 a 2 mg/ml, ainda mais preferencialmente de 0,5 a 1 mg/ml, ainda mais preferencialmente de 0,5 a 0,7 mg/ml, na solução final.

[0099] 28. A solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 6 a 27, em que uma parte da quantidade do segundo estabilizador já está presente na solução durante a formação de complexo de componentes (ai) e (aii) e outra parte da quantidade do segundo estabilizador é adicionada após a formação de complexo de componentes (ai) e (aii).

[00100] 29. A solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 6 a 28, em que o segundo estabilizador é adicionado após a formação de complexo de componentes (ai) e (aii).

[00101] 30. A solução aquosa farmacêutica, de acordo com a modalidade 6 ou 29, em que o segundo estabilizador é adicionado após a formação de complexo de componentes (ai) e (aii), preferencialmente em uma quantidade para resultar em uma concentração de 0,5 a 10 mg/ml, mais preferencialmente de 1,0 a 8,0 mg/ml, ainda mais preferencialmente de 2,0 a 5,0 mg/ml, ainda mais preferencialmente de 2,2 a 3,4 mg/ml, na solução final.

[00102] 31. A solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, que compreende ainda um agente sequestrante, adicionado após a formação de complexo de componentes (ai) e (aii), para remover qualquer Lu não complexado, preferencialmente o dito agente sequestrante é ácido dietiltriâminapenta-acético (DTPA) ou um sal do mesmo, preferencialmente em uma quantidade para resultar em uma concentração de 0,01 a 0,10 mg/ml (preferencialmente cerca de 0,05 mg/ml) na solução final.

[00103] 32. Um processo para fabricar a solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, que compreende as etapas de processo:

[00104] Formar um complexo do radionuclídeo e da porção química orgânica de ligação ao receptor de célula ligada ao agente quelante

[00105] preparando-se uma solução aquosa que compreende o radionuclídeo;

[00106] preparando-se uma solução aquosa que compreende a porção química orgânica de ligação ao receptor de célula ligada ao agente quelante, um primeiro estabilizador, opcionalmente, um segundo estabilizador; e

[00107] misturando-se as soluções obtidas nas etapas (1.1) e (1.2) e aquecendo-se a mistura resultante;

[00108] Diluir a solução de complexo obtida através da etapa (1)

[00109] (2.1) preparando-se uma solução de diluição aquosa que compreende, opcionalmente, um segundo estabilizador; e

[00110] (2.2) misturando-se a solução de complexo obtida através da etapa (1) com a solução de diluição obtida através da etapa (2.1).

[00111] 33. O processo, de acordo com a modalidade 32, em que apenas o primeiro estabilizador está presente durante a etapa (1.3), preferencialmente em uma quantidade para resultar em uma concentração de 0,5 a 5 mg/ml, mais preferencialmente de 0,5 a 2 mg/ml, ainda mais preferencialmente de 0,5 a 1 mg/ml, ainda mais preferencialmente de 0,5 a 0,7 mg/ml, na solução final.

[00112] 34. O processo, de acordo com qualquer uma das modalidades 32 a 33, em que uma parte da quantidade do segundo estabilizador já está presente na solução durante a etapa (1.3) e outra parte da quantidade do segundo estabilizador é adicionada após a etapa (1.3), na etapa (2.1).

[00113] 35. A solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer

uma das modalidades 32 a 34, em que o segundo estabilizador é adicionado após a etapa (1.3), na etapa (2.1).

[00114] 36. A solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 32 a 35, em que o segundo estabilizador é adicionado após a etapa (1.3), na etapa (2.1), preferencialmente em uma quantidade para resultar em uma concentração de 0,5 a 10 mg/ml, mais preferencialmente de 1,0 a 8,0 mg/ml, ainda mais preferencialmente de 2,0 a 5,0 mg/ml, ainda mais preferencialmente de 2,2 a 3,4 mg/ml, na solução final.

[00115] 37. O processo, de acordo com qualquer uma das modalidades 32 a 36, em que a solução da etapa (1.2) compreende ainda um tampão, preferencialmente um tampão de acetato.

[00116] 38. O processo, de acordo com qualquer uma das modalidades 32 a 37, em que na etapa (1.3) a mistura resultante é aquecida até uma temperatura de 70 a 99 °C, preferencialmente de 90 a 98 °C, por 2 a 59 min.

[00117] 39. O processo, de acordo com qualquer uma das modalidades 32 a 38, em que a solução da etapa (2.1) compreende ainda ácido dietilentriaminapenta-acético (DTPA) ou um sal do mesmo.

[00118] 40. O processo, de acordo com qualquer uma das modalidades 32 a 39, que compreende ainda as etapas de processo:

[00119] (3) Filtrar a solução obtida através da etapa (2) através de 0,2 µm:

[00120] (4) Distribuir a solução filtrada obtida através da etapa (3) em recipientes de unidade de dose em um volume necessário para entregar a dose radioativa de 5,0 a 10 MBq, preferencialmente de 7,0 a 8,0 MBq, mais preferencialmente de 7,3 a 7,7 MBq, ainda mais preferencialmente de 7,4 a 7,5 MBq, preferencialmente o dito volume é de 10 a 50 ml, mais preferencialmente de 15 a 30 ml, ainda mais preferencialmente de 20 a 25 ml.

[00121] 41. O processo, de acordo com qualquer uma das modalidades 32 a 40, em que a solução da etapa (1.1) compreende  $\text{LuCl}_3$  e HCl.

[00122] 42. O processo, de acordo com qualquer uma das modalidades 32 a 41, em que a solução da etapa (1.2) compreende  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE ou  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TOC, ácido gentísico, ácido acético e acetato de sódio.

[00123] 43. O processo, de acordo com qualquer uma das modalidades 32 a 42, em que a solução da etapa (2.1) compreende DTPA e ácido ascórbico.

[00124] 44. O processo, de acordo com qualquer uma das modalidades 32 a 43, em que os recipientes de unidade de dose na etapa (4) são frascos com rolha, envolvidos em um recipiente de chumbo.

[00125] 45. A solução aquosa farmacêutica obtida (ou obtenível) através do processo, de acordo com qualquer uma das modalidades 32 a 44.

[00126] Modalidades adicionais da presente invenção são descritas a seguir como "modalidades E":

[00127] E1. Uma solução aquosa farmacêutica que compreende:

[00128] um complexo formado por

[00129] (ai) o radionuclídeo  $^{177}\text{Lu}$  (Lutécio-177), e

[00130] (aii) um peptídeo de ligação ao receptor de somatostatina ligado ao agente quelante DOTA; e

[00131] (b) pelo menos dois estabilizadores diferentes contra degradação radiolítica;

[00132] em que

[00133] o dito radionuclídeo está presente em uma concentração que fornece uma radioatividade volumétrica de 250 a 500 MBq/ml; e

[00134] os ditos estabilizadores estão presentes em uma

concentração total de 0,2 a 20,0 mg/ml.

[00135] A frase "complexo formado por" pode ser alternativamente redigida: "complexo de".

[00136] A palavra "diferente" em "dois estabilizadores diferentes" se refere a uma diferença na entidade química de tais estabilizadores. "Dois estabilizadores diferentes" tem o significado de que os dois estabilizadores são diferentes entidades químicas, por exemplo, ácido gentísico e ácido ascórbico são dois estabilizadores diferentes.

[00137] "pelo menos dois" significa dois ou mais, no entanto, preferencialmente apenas dois estabilizadores estão presentes (e não três ou mais). É preferencial que etanol não seja um dos dois estabilizadores.

[00138] E2.A solução aquosa farmacêutica, de acordo com a modalidade E1,

[00139] em que o dito componente (b) compreende os estabilizadores:

[00140] (bi) ácido gentísico ou um sal do mesmo; e

[00141] (bii) ácido ascórbico ou um sal do mesmo.

[00142] E3.A solução aquosa farmacêutica, de acordo com a modalidade E2,

[00143] em que

[00144] (bi) ácido gentísico está presente em uma concentração de 0,5 a 2 mg/ml, preferencialmente de 0,5 a 1 mg/ml; e

[00145] (bii) ácido ascórbico está presente em uma concentração de 2,0 a 5,0 mg/ml.

[00146] Em uma modalidade particular, a presente invenção fornece:

[00147] Uma solução aquosa farmacêutica que compreende:

[00148] um complexo formado por

[00149] (ai) o radionuclídeo  $^{177}\text{Lu}$  (Lutécio-177) em uma concentração que fornece uma radioatividade volumétrica de 250 a

500 MBq/ml, e

[00150] (a) um peptídeo de ligação ao receptor de somatostatina ligado ao agente quelante DOTA; e

[00151] (b) os estabilizadores contra degradação radiolítica

[00152] (bi) ácido gentísico em uma concentração de 0,5 a 1 mg/ml e

[00153] (bii) ácido ascórbico em uma concentração de 2,0 a 5,0 mg/ml.

[00154] E4.A solução aquosa farmacêutica, de acordo com a modalidade E3, que compreende ainda:

[00155] (c) ácido dietilentriaminapenta-acético (DTPA) ou um sal do mesmo em uma concentração de 0,01 a 0,10 mg/ml.

[00156] E5.A solução aquosa farmacêutica, de acordo com as modalidades E3 ou E4, que compreende ainda:

[00157] um tampão de acetato composto por:

[00158] (di) ácido acético em uma concentração de 0,3 a 0,7 mg/ml; e

[00159] (dii) acetato de sódio em uma concentração de 0,4 a 0,9 mg/ml;

[00160] preferencialmente o dito tampão de acetato fornece um pH de 4,5 a 6,0, preferencialmente de 4,7 a 6,0, mais preferencialmente de 5,0 a 6,0, ainda mais preferencialmente de 5,0 a 5,5.

[00161] Em uma modalidade particular, a presente invenção fornece:

[00162] Uma solução aquosa farmacêutica que compreende:

[00163] um complexo formado por

[00164] (ai) o radionuclídeo  $^{177}\text{Lu}$  (Lutécio-177) em uma concentração que fornece uma radioatividade volumétrica de 250 a 500 MBq/ml, e

[00165] (a) um peptídeo de ligação ao receptor de somatostatina ligado ao agente quelante DOTA;

[00166] (b) os estabilizadores contra degradação radiolítica (bi) ácido gentísico em uma concentração de 0,5 a 1 mg/ml e (bii) ácido ascórbico em uma concentração de 2,0 a 5,0 mg/ml;

[00167] (c) ácido dietilentriaminapenta-acético (DTPA) ou um sal do mesmo em uma concentração de 0,01 a 0,10 mg/ml; e

[00168] (d) um tampão de acetato composto por:

[00169] (di) ácido acético em uma concentração de 0,3 a 0,7 mg/ml;  
e

[00170] (dii) acetato de sódio em uma concentração de 0,4 a 0,9 mg/ml;

[00171] preferencialmente o dito tampão de acetato fornece um pH de 5,0 a 5,5.

[00172] Os valores de pH indicados no presente documento são os valores de pH da solução final. No entanto, também o pH durante a fabricação da solução, por exemplo, o pH durante a formação de complexo.

[00173] E6. A solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades E1 a E5, em que pelo menos um dos estabilizadores está presente durante a formação de complexo de componentes (ai) e (aii) e pelo menos um dos estabilizadores é adicionado após a formação de complexo de componentes (ai) e (aii).

[00174] E7. A solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades E1 a E5, em que pelo menos ácido gentísico está presente durante a formação de complexo de componentes (ai) e (aii) e pelo menos ácido ascórbico é adicionado após a formação de complexo de componentes (ai) e (aii).

[00175] E8. A solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades E1 a E5, em que o único estabilizador presente durante a formação de complexo de componentes (ai) e (aii) é ácido gentísico e o único estabilizador adicionado após a formação de

complexo de componentes (ai) e (aii) é ácido ascórbico.

[00176] Em uma modalidade particular, a presente invenção fornece:

[00177] Uma solução aquosa farmacêutica que compreende:

[00178] um complexo formado por

[00179] (ai) o radionuclídeo  $^{177}\text{Lu}$  (Lutécio-177) em uma concentração que fornece uma radioatividade volumétrica de 250 a 500 MBq/ml, e

[00180] (aii) um peptídeo de ligação ao receptor de somatostatina ligado ao agente quelante DOTA; e

[00181] (b) os estabilizadores contra degradação radiolítica

[00182] (bi) ácido gentísico em uma concentração de 0,5 a 1 mg/ml (na solução final) e

[00183] (bii) ácido ascórbico em uma concentração de 2,0 a 5,0 mg/ml (na solução final);

[00184] em que ácido gentísico está presente durante a formação de complexo de componentes (ai) e (aii) e ácido ascórbico adicionado após a formação de complexo de componentes (ai) e (aii).

[00185] Em uma modalidade particular, a presente invenção é definida no seguinte:

[00186] Uma solução aquosa farmacêutica que compreende:

[00187] um complexo formado por

[00188] (ai) o radionuclídeo  $^{177}\text{Lu}$  (Lutécio-177) em uma concentração que fornece uma radioatividade volumétrica de 250 a 500 MBq/ml, e

[00189] (aii) um peptídeo de ligação ao receptor de somatostatina ligado ao agente quelante DOTA;

[00190] (b) os estabilizadores contra degradação radiolítica (bi) ácido gentísico em uma concentração de 0,5 a 1 mg/ml e (bii) ácido ascórbico em uma concentração de 2,0 a 5,0 mg/ml;

[00191] (c) ácido dietilentriaminapenta-acético (DTPA) ou um sal do

mesmo em uma concentração de 0,01 a 0,10 mg/ml; e

[00192] (d) um tampão de acetato composto por:

[00193] (di) ácido acético em uma concentração de 0,3 a 0,7 mg/ml;

e

[00194] (dii) acetato de sódio em uma concentração de 0,4 a 0,9 mg/ml;

[00195] preferencialmente o dito tampão de acetato fornece um pH de 5,0 a 5,5;

[00196] em que ácido gentísico está presente durante a formação de complexo de componentes (ai) e (aii) e ácido ascórbico adicionado após a formação de complexo de componentes (ai) e (aii).

[00197] E9. A solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades E6 a E8, em que esse/esses estabilizador/estabilizadores que está/estão presente/presentes durante a formação de complexo de componentes (ai) e (aii) está/estão presente/presentes durante a formulação de complexo em uma concentração total de 15 a 50 mg/ml, preferencialmente de 20 a 40 mg/ml.

[00198] E10. A solução aquosa farmacêutica, de acordo com a modalidade E9, em que o único estabilizador presente durante a formação de complexo de componentes (ai) e (aii) é ácido gentísico e está presente durante a formulação de complexo em uma concentração de 20 a 40 mg/ml, preferencialmente de 25 a 35 mg/ml.

[00199] Em uma modalidade particular, a presente invenção é definida no seguinte:

[00200] Uma solução aquosa farmacêutica que compreende:

[00201] um complexo formado por

[00202] (ai) o radionuclídeo  $^{177}\text{Lu}$  (Lutécio-177) em uma concentração que fornece uma radioatividade volumétrica de 250 a 500 MBq/ml, e

[00203] (aii) um peptídeo de ligação ao receptor de somatostatina ligado ao agente quelante DOTA;

[00204] (b) os estabilizadores contra degradação radiolítica (bi) ácido gentísico em uma concentração de 0,5 a 1 mg/ml e (bii) ácido ascórbico em uma concentração de 2,0 a 5,0 mg/ml;

[00205] (c) ácido dietilentriaminapenta-acético (DTPA) ou um sal do mesmo em uma concentração de 0,01 a 0,10 mg/ml; e

[00206] (d) um tampão de acetato composto por:

[00207] (di) ácido acético em uma concentração de 0,3 a 0,7 mg/ml; e

[00208] (dii) acetato de sódio em uma concentração de 0,4 a 0,9 mg/ml;

[00209] preferencialmente o dito tampão de acetato fornece um pH de 5,0 a 5,5;

[00210] em que o ácido gentísico está presente durante a formação de complexo de componentes (ai) e (aii) e ácido ascórbico adicionado após a formação de complexo de componentes (ai) e (aii); e em que o único estabilizador presente durante a formação de complexo de componentes (ai) e (aii) é ácido gentísico e está presente durante a formulação de complexo em uma concentração de 20 a 40 mg/ml, preferencialmente de 25 a 35 mg/ml.

[00211] Modalidades E6 a E10 podem ser alternativamente definidas pela seguinte redação:

[00212] E6. A solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades E1 a E5, produzida ao ter pelo menos um dos estabilizadores presente durante a formação de complexo de componentes (ai) e (aii) e pelo menos um dos estabilizadores adicionado após a formação de complexo de componentes (ai) e (aii).

[00213] E7. A solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades E1 a E5, produzida ao ter pelo menos ácido

gentísico presente durante a formação de complexo de componentes (ai) e (aii) e pelo menos ácido ascórbico adicionado após a formação de complexo de componentes (ai) e (aii).

[00214] E8. A solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades E1 a E5, produzida ao ter ácido gentísico como o único estabilizador presente durante a formação de complexo de componentes (ai) e (aii) ácido ascórbico como o único estabilizador adicionado após a formação de complexo de componentes (ai) e (aii).

[00215] E9. A solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades E6 a E8, produzida ao ter esse/esses estabilizador/estabilizadores presente/presentes durante a formação de complexo de componentes (ai) e (aii) presente/presentes durante a formação de complexo em uma concentração total de 15 a 50 mg/ml, preferencialmente de 20 a 40 mg/ml.

[00216] E10. A solução aquosa farmacêutica, de acordo com a modalidade E9, produzida ao ter ácido gentísico como o único estabilizador presente durante a formação de complexo de componentes (ai) e (aii) e presente durante a formulação de complexo em uma concentração de 20 a 40 mg/ml, preferencialmente de 25 a 35 mg/ml.

[00217] Nas modalidades da presente invenção, em particular nas modalidades E9 e E10, o radionuclídeo pode estar presente durante a formação de complexo em uma concentração que fornece uma radioatividade volumétrica de até 20 GBq/ml, preferencialmente até 15 GBq/ml, ou de 5 a 20 GBq/ml, preferencialmente de 10 a 20 GBq/ml, mais preferencialmente de 10 a 15 GBq/ml.

[00218] Em uma modalidade particular, a presente invenção é definida no seguinte:

[00219] Uma solução aquosa farmacêutica que compreende:

[00220] um complexo formado por

[00221] (ai) o radionuclídeo  $^{177}\text{Lu}$  (Lutécio-177) em uma concentração que fornece uma radioatividade volumétrica de 250 a 500 MBq/ml (na solução final), e

[00222] (aii) um peptídeo de ligação ao receptor de somatostatina ligado ao agente quelante DOTA;

[00223] (b) os estabilizadores contra degradação radiolítica (bi) ácido gentísico em uma concentração de 0,5 a 1 mg/ml e (bii) ácido ascórbico em uma concentração de 2,0 a 5,0 mg/ml;

[00224] (c) ácido dietilentriaminapenta-acético (DTPA) ou um sal do mesmo em uma concentração de 0,01 a 0,10 mg/ml; e

[00225] (d) um tampão de acetato composto por:

[00226] (di) ácido acético em uma concentração de 0,3 a 0,7 mg/ml; e

[00227] (dii) acetato de sódio em uma concentração de 0,4 a 0,9 mg/ml;

[00228] preferencialmente o dito tampão de acetato fornece um pH de 5,0 a 5,5;

[00229] em que o ácido gentísico está presente durante a formação de complexo de componentes (ai) e (aii) e ácido ascórbico adicionado após a formação de complexo de componentes (ai) e (aii); e em que o único estabilizador presente durante a formação de complexo de componentes (ai) e (aii) é ácido gentísico e está presente durante a formulação de complexo em uma concentração de 20 a 40 mg/ml;

[00230] e em que o radionuclídeo está presente durante a formação de complexo em uma concentração que fornece uma radioatividade volumétrica de 10 a 20 GBq/ml.

[00231] E11. A solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades E anteriores, que tem uma vida útil de pelo menos 72 h quando armazenada a  $\leq 25$  °C, em particular pelo menos 72 h quando armazenada a 25 °C.

[00232] "Vida útil" tem, no presente documento, seu significado geral no contexto de produtos farmacêuticos. A vida útil é a extensão de tempo em que um produto farmacêutico pode ser armazenado, enquanto que suas características de produto ainda estão em conformidade com a especificação de produto, conforme definido durante o desenvolvimento de fármaco e concordado pelas autoridades de saúde.

[00233] E12. A solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades E anteriores, em que para a mesma a pureza radioquímica (determinada através de HPLC) é mantida a  $\geq 95\%$  por pelo menos 72 h quando armazenada a 25 °C.

[00234] E13. A solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades E anteriores, em que a dita solução é produzida em escala de fabricação comercial, em particular é produzida em um tamanho de lote de pelo menos 20 GBq, pelo menos 50 GBq, pelo menos 70 GBq.

[00235] E14. A solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, é pronta para o uso.

[00236] E15. Um processo para fabricar a solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades E anteriores, que compreende as etapas de processo:

[00237] Formar um complexo do radionuclídeo  $^{177}\text{Lu}$  e um peptídeo de ligação ao receptor de somatostatina ligado ao agente quelante DOTA

[00238] preparando-se uma solução aquosa que compreende o radionuclídeo;

[00239] preparando-se uma solução aquosa que compreende um peptídeo de ligação ao receptor de somatostatina ligado ao agente quelante, e pelo menos um estabilizador contra degradação radiolítica;  
e

[00240] misturando-se as soluções obtidas nas etapas (1.1) e (1.2) e aquecendo-se a mistura resultante;

[00241] Diluir a solução de complexo obtida através da etapa (1)

[00242] (2.1) preparando-se uma solução de diluição aquosa que compreende, opcionalmente, pelo menos um estabilizador contra degradação radiolítica; e

[00243] (2.2) misturando-se a solução de complexo obtida através da etapa (1) com a solução de diluição obtida através da etapa (2.1) para obter a solução final;

[00244] em que, se a solução preparada sob (1.2) compreender apenas um estabilizador, então, a solução preparada sob (2.1) compreende pelo menos um estabilizador.

[00245] E16. O processo, de acordo com a modalidade E15, em que a solução preparada na etapa (1.2) compreende pelo menos um estabilizador e a solução preparada na etapa (2.1) compreende pelo menos um estabilizador.

[00246] E17. O processo, de acordo com a modalidade E15, em que a solução preparada na etapa (1.2) compreende pelo menos o estabilizador ácido gáltico e a solução preparada na etapa (2.1) compreende pelo menos o estabilizador ácido ascórbico.

[00247] E18. O processo, de acordo com a modalidade E15, em que a solução preparada na etapa (1.2) compreende apenas um estabilizador que é ácido gáltico e a solução preparada na etapa (2.1) compreende apenas um estabilizador que é ácido ascórbico.

[00248] E19. O processo, de acordo com qualquer uma das modalidades E15 a E18, em que a solução preparada na etapa (1.2) compreende estabilizador/estabilizadores em uma concentração total de 15 a 50 mg/ml, preferencialmente de 20 a 40 mg/ml.

[00249] E20. O processo, de acordo com qualquer uma das modalidades E15 a E18, em que a solução preparada na etapa (1.2)

compreende apenas um estabilizador que é ácido gentísico em uma concentração de 20 a 40 mg/ml, preferencialmente de 25 a 35 mg/ml.

[00250] E21. O processo, de acordo com qualquer uma das modalidades E15 a E20, em que a solução da etapa (1.2) compreende ainda um tampão, preferencialmente um tampão de acetato.

[00251] E22. O processo, de acordo com qualquer uma das modalidades E15 a E21, em que na etapa (1.3) a mistura resultante é aquecida até uma temperatura de 70 a 99 °C, preferencialmente de 90 a 98 °C, por 2 a 59 min, preferencialmente de 10 a 15 min.

[00252] E23. O processo, de acordo com qualquer uma das modalidades E15 a E22, em que a solução da etapa (2.1) compreende ainda ácido dietilentriaminapenta-acético (DTPA) ou um sal do mesmo.

[00253] E24. O processo, de acordo com qualquer uma das modalidades E15 a E23, que compreende ainda as etapas de processo:

[00254] (3) Filtrar a solução obtida através da etapa (2) através de 0,2 µm:

[00255] (4) Distribuir a solução filtrada obtida através da etapa (3) em recipientes de unidade de dose em um volume necessário para entregar a dose radioativa de 5,0 a 10 MBq, preferencialmente de 7,0 a 8,0 MBq, mais preferencialmente de 7,3 a 7,7 MBq, ainda mais preferencialmente de 7,4 a 7,5 MBq, preferencialmente o dito volume é de 10 a 50 ml, mais preferencialmente de 15 a 30 ml, ainda mais preferencialmente de 20 a 25 ml.

[00256] E25. O processo, de acordo com qualquer uma das modalidades E15 a E24, em que a solução da etapa (1.1) compreende  $\text{LuCl}_3$  e HCl.

[00257] E26. O processo, de acordo com qualquer uma das modalidades E15 a E25, em que a solução da etapa (1.2) compreende  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE ou  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TOC, ácido gentísico, ácido acético e acetato de sódio.

[00258] E27. O processo, de acordo com qualquer uma das modalidades E15 a E26, em que a solução da etapa (2.1) compreende DTPA e ácido ascórbico.

[00259] E28. O processo, de acordo com qualquer uma das modalidades E24 a E27, em que os recipientes de unidade de dose na etapa (4) são frascos com rolha, envolvidos em um recipiente de chumbo.

[00260] E29. A solução aquosa farmacêutica obtida (ou obtenível) através do processo, de acordo com qualquer uma das modalidades E15 a E28.

[00261] Em todas as modalidades, conforme descrito no presente documento, o peptídeo de ligação ao receptor de somatostatina ligado ao agente quelante DOTA (componente (aii)) é preferencialmente DOTA-TATE (oxodotretóideo) ou DOTA-TOC (edotretóideo), mais preferencialmente DOTA-TATE (oxodotretóideo).

[00262] A presente invenção fornece ainda a solução aquosa farmacêutica, conforme definido no presente documento, para uso no tratamento de tumores neuroendócrinos (NET).

[00263] Alternativamente, a presente invenção fornece um método para o tratamento de NET em pacientes humanos que necessitam de tal tratamento que compreende administrar uma quantidade eficaz da solução aquosa farmacêutica, conforme definido no presente documento.

[00264] Como uma alternativa adicional, a presente invenção fornece o uso de solução aquosa farmacêutica, conforme definido no presente documento, para a fabricação/preparação de um medicamento para o tratamento de NET.

[00265] Como uma alternativa adicional, a presente invenção fornece um medicamento para o tratamento de NET que compreende solução aquosa farmacêutica, conforme definido no presente documento.

[00266] Tumores neuroendócrinos (NET) que podem ser tratados pelas soluções aquosas farmacêuticas, conforme definido aqui, sozinhas ou em combinações, de acordo como a presente invenção, são selecionados dentre o grupo que consiste em tumor neuroendócrino gastroenteropancreático, tumor carcinoide, feocromocitoma, paraganglioma, câncer medular da tireoide, tumor neuroendócrino pulmonar, tumor neuroendócrino tímico, um tumor carcinoide ou um tumor neuroendócrino pancreático, adenoma pituitário, tumores de glândula adrenal, carcinoma de célula de Merkel, câncer de mama, linfoma de não Hodgkin, linfoma de Hodgkin, tumor de cabeça e pescoço, carcinoma urotelial (bexiga), carcinoma de célula renal, Carcinoma hepatocelular, GIST, neuroblastoma, tumor de duto biliar, tumor de colo uterino, sarcoma de Ewing, osteossarcoma, câncer pulmonar de célula pequena (SCLC), câncer de próstata, melanoma, meningioma, glioma, meduloblastoma, hemangioblastoma, tumor neuroectodérmico primitivo supratentorial e estesioneuroblastoma.

[00267] Tumores NET adicionais que podem ser tratados através das soluções aquosas farmacêuticas, conforme definido aqui, sozinhas ou em combinações, de acordo com a presente invenção, podem ser selecionados dentre o grupo que consiste em tumor carcinoide funcional, insulinoma, gastrinoma, peptídeo intestinal vasoativo (VIP), glucagonoma, serotoninoma, histaminoma, ACTHoma, feocromocitoma e somatostatina.

[00268] A presente invenção fornece ainda a combinação ou terapia de combinação do complexo formado pelo radionuclídeo <sup>177</sup>Lu (Lutécio-177), e um peptídeo de ligação ao receptor de somatostatina ligado ao agente quelante, conforme definido no presente documento, ou a combinação ou terapia de combinação da solução aquosa farmacêutica, conforme definido no presente documento, em conjunto com um ou mais dos agentes terapêuticos, conforme destacado no seguinte:

[00269] Em determinados casos, a solução aquosa farmacêutica da presente invenção é combinada com outros agentes terapêuticos, tais como outros agentes anticancerígenos, agentes antialérgicos, agentes antináuseas (ou antieméticos), analgésicos, agentes citoprotetores e combinações dos mesmos.

[00270] Agentes quimioterápicos gerais considerados para uso em terapias de combinação incluem anastrozol (Arimidex<sup>®</sup>), bicalutamida (Casodex<sup>®</sup>), sulfato de bleomicina (Blenoxane<sup>®</sup>), bussulfano (Myleran<sup>®</sup>), injeção de bussulfano (Busulfex<sup>®</sup>), capecitabina (Xeloda<sup>®</sup>), N4-pentoxicarbonil-5-desóxi-5-fluorocitidina, carboplatina (Paraplatin<sup>®</sup>), carmustina (BiCNU<sup>®</sup>), clorambucila (Leukeran<sup>®</sup>), cisplatina (Platinol<sup>®</sup>), cladribina (Leustatin<sup>®</sup>), ciclofosfamida (Cytosan<sup>®</sup> ou Neosar<sup>®</sup>), citarabina, citosina arabinosídeo (Cytosar-U<sup>®</sup>), injeção de lipossomo de citarabina (DepoCyt<sup>®</sup>), dacarbazina (DTIC-Dome<sup>®</sup>), dactinomicina (Actinomicina D, Cosmegan), cloridrato de daunorrubicina (Cerubidine<sup>®</sup>), injeção de lipossomo de citrato de daunorrubicina (DaunoXome<sup>®</sup>), dexametasona, docetaxel (Taxotere<sup>®</sup>), cloridrato de doxorubicina (Adriamicina<sup>®</sup>, Rubex<sup>®</sup>), etoposídeo (Vepesid<sup>®</sup>), fosfato de fludarabina (Fludara<sup>®</sup>), 5-fluorouracila (Adrucil<sup>®</sup>, Efudex<sup>®</sup>), flutamida (Eulexin<sup>®</sup>), tezacitibina, Gemcitabina (difluorodesoxicidina), hidroxíureia (Hydrea<sup>®</sup>), Idarrubicina (Idamicina<sup>®</sup>), ifosfamida (IFEX<sup>®</sup>), irinotecana (Camptosar<sup>®</sup>), L-asparaginase (ELSPAR<sup>®</sup>), cálcio de leucovorina, melfalano (Alkeran<sup>®</sup>), 6-mercaptopurina (Purineto<sup>®</sup>), metotrexato (Folex<sup>®</sup>), mitoxantrona (Novantrone<sup>®</sup>), milotarg, paclitaxel (Taxol<sup>®</sup>), nab-paclitaxel (Abraxane<sup>®</sup>), fênix (Ítrio90/MX-DTPA), pentostatina, polifeprosano 20 com implante de carmustina (Gliadel<sup>®</sup>), citrato de tamoxifeno (Nolvadex<sup>®</sup>), teniposídeo (Vumon<sup>®</sup>), 6-tioguanina, tiotepa, tirapazamina (Tirazone<sup>®</sup>), cloridrato de topotecano para injeção (Hycamptin<sup>®</sup>), vinblastina (Velban<sup>®</sup>), vincristina (Oncovin<sup>®</sup>) e vinorelbina (Navelbine<sup>®</sup>).

[00271] Agentes anticâncer de interesse particular para combinações com a solução aquosa farmacêutica da presente invenção incluem:

[00272] **Inibidores de tirosina quinase:** Cloridrato de Erlotinibe (Tarceva®); Linifanibe (N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)ureia, também conhecido como ABT 869, disponível junto à Genentech); malato de Sunitinibe (Sutent®); Bosutinibe (4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metóxi-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]quinolina-3-carbonitrila, também conhecido como SKI-606 e descrito na Patente nº US 6.780.996); Dasatinibe (Sprycel®); Pazopanibe (Votrient®); Sorafenibe (Nexavar®); Zactima (ZD6474); e Imatinibe ou mesilato de Imatinibe (Gilevec® e Gleevec®).

[00273] **Inibidores de receptor de Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF):** Bevacizumabe (Avastin®), axitinibe (Inlyta®); alaninato de Brivanibe (BMS-582664, (S)-((R)-1-(4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ilóxi)propan-2-il)2-aminopropanoato); Sorafenibe (Nexavar®); Pazopanibe (Votrient®); malato de Sunitinibe (Sutent®); Cediranibe (AZD2171, CAS 288383-20-1); Vargatef (BIBF1120, CAS 928326-83-4); Foretinibe (GSK1363089); Telatinibe (BAY57-9352, CAS 332012-40-5); Apatinibe (YN968D1, CAS 811803-05-1); Imatinibe (Gleevec®); Ponatinibe (AP24534, CAS 943319-70-8); Tivozanibe (AV951, CAS 475108-18-0); Regorafenibe (BAY73-4506, CAS 755037-03-7); dicloridrato de Vatalanibe (PTK787, CAS 212141-51-0); Brivanibe (BMS-540215, CAS 649735-46-6); Vandetanibe (Caprelsa® ou AZD6474); difosfato de Motesanibe (AMG706, CAS 857876-30-3, N-(2,3-di-hidro-3,3-dimetil-1H-indol-6-il)-2-[(4-piridinilmetil)amino]-3-piridinacarboxamida, descrito na Publicação PCT nº WO 02/066470); ácido dilático Dovitinibe (TKI258, CAS 852433-84-2); Linfanibe (ABT869, CAS 796967-16-3); Cabozantinibe (XL184, CAS 849217-68-1); Lestaurtinibe (CAS 111358-88-4); N-[5-[[[5-(1,1-Dimetiletil)-2-oxazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-4-piperidinacarboxamida

(BMS38703, CAS 345627-80-7); (3R,4R)-4-Amino-1-((4-((3-metoxifenil)amino)pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-3-ol (BMS690514); *N*-(3,4-Dicloro-2-fluorofenil)-6-metóxi-7-[[[(3 $\alpha$ ,5 $\beta$ ,6 $\alpha$ )-octaidro-2-metilciclopenta[c]pirrol-5-il]metóxi]-4-quinazolinamina (XL647, CAS 781613-23-8); 4-Metil-3-[[1-metil-6-(3-piridinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]amino]-*N*-[3-(trifluorometil)fenil]-benzamida (BHG712, CAS 940310-85-0); e Aflibercept (Eylea®), sulfatinibe, surufatinibe.

[00274] ***Inibidores de receptor de Fator de Crescimento Derivado de Plaqueta (PDGF)***: Imatinibe (Gleevec®); Linifanibe (*N*-[4-(3-amino-1*H*-indazol-4-il)fenil]-*N'*-(2-fluoro-5-metilfenil)ureia, também conhecido como ABT 869, disponível pela Genentech); Malato de sunitinibe (Sutent®); Quizartinibe (AC220, CAS 950769-58-1); Pazopanibe (Votrient®); Axitinibe (Inlyta®); Sorafenibe (Nexavar®); Vargatef (BIBF1120, CAS 928326-83-4); Telatinibe (BAY57-9352, CAS 332012-40-5); Dicloridrato de vatalanibe (PTK787, CAS 212141-51-0); e Difosfato de motesanibe (AMG706, CAS 857876-30-3, *N*-(2,3-di-hidro-3,3-dimetil-1*H*-indol-6-il)-2-[(4-piridinilmetil)amino]-3-piridinacarboxamida, descritos na Publicação PCT nº WO 02/066470).

[00275] ***Inibidores de Receptor de Fator de Crescimento de Fibroblasto (FGFR)***: Alaninato de brivanibe (BMS-582664, (S)-((*R*)-1-(4-(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-iloxi)propan-2-il)2-aminopropanoato); Vargatef (BIBF1120, CAS 928326-83-4); ácido dilático de dovitinibe (TKI258, CAS 852433-84-2); 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-1-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-metil-ureia (BGJ398, CAS 872511-34-7); Danusertibe (PHA-739358); e *N*-[2-[[4-(dietilamino)butil]amino]-6-(3,5-dimetoxifenil)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-*N'*-(1,1-dimetiletil)-ureia (PD173074, CAS 219580-11-7), sulfatinibe, surufatinibe.

[00276] ***Inibidores de aurora quinase***: Danusertibe (PHA-739358);

*N*-[4-[[6-metóxi-7-[3-(4-morfolinil)propoxi]-4-quinazolinil]amino]fenil]benzamida (ZM447439, CAS 331771-20-1); 4-(2-amino-4-metil-5-tiazolil)-*N*-[4-(4-morfolinil)fenil]-2-pirimidinamina (CYC116, CAS 693228-63-6); Tozasertibe (VX680 ou MK-0457, CAS 639089-54-6); Alisertibe (MLN8237); (N-{2-[6-(4-ciclobutilamino-5-trifluorometil-pirimidina-2-ilamino)-(1*S*,4*R*)-1,2,3,4-tetra-hidro-1,4-epiazano-naftalen-9-il]-2-oxo-etil}-acetamida) (PF-03814735); ácido 4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5*H*-pirimido[5,4-*d*][2]benzazepin-2-il]amino]-benzoico (MLN8054, CAS 869363-13-3); Cenisertibe (R-763); Barasertibe (AZD1152); e *N*-ciclopropil-*N'*-[3-[6-(4-morfolinilmetil)-1*H*-benzimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-il]-ureia (AT9283).

[00277] ***Inibidores de Quinase Dependente de Ciclina (CDK):***

Aloisina A; Alvocidibe (também conhecido como flavopiridol ou HMR-1275, 2-(2-clorofenil)-5,7-di-hidróxi-8-[(3*S*,4*R*)-3-hidróxi-1-metil-4-piperidinil]-4-cromenona, e descrito no documento de Patente nº U.S. 5.621.002); Crizotinibe (PF-02341066, CAS 877399-52-5); cloridrato de 2-(2-clorofenil)-5,7-di-hidróxi-8-[(2*R*,3*S*)-2-(hidroximetil)-1-metil-3-pirrolidinil]-4*H*-1-benzopiran-4-ona (P276-00, CAS 920113-03-7); Indisulam (E7070); Roscovitina (CYC202); cloridrato de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-ona (PD0332991); Dinaciclibe (SCH727965); *N*-[5-[[[(5-*tert*-butiloxazol-2-il)metil]tio]tiazol-2-il]piperidina-4-carboxamida (BMS 387032, CAS 345627-80-7); ácido 4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5*H*-pirimido[5,4-*d*][2]benzazepin-2-il]amino]-benzoico (MLN8054, CAS 869363-13-3); 5-[3-(4,6-difluoro-1*H*-benzimidazol-2-il)-1*H*-indazol-5-il]-*N*-etil-4-metil-3-piridinametamina (AG-024322, CAS 837364-57-5); *N*-(piperidin-4-il)amida de ácido 4-(2,6-diclorobenzoilamino)-1*H*-pirazol-3-carboxílico (AT7519, CAS 844442-38-2); 4-[2-metil-1-(1-metiletil)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-pirimidinamina (AZD5438, CAS 602306-29-6); Palbociclibe (PD-0332991); e (2*R*,3*R*)-3-[[2-[[3-[[*S*(*R*)]-*S*

ciclopropilsulfonimidoil]-fenil]amino]-5-(trifluorometil)-4-pirimidinil]oxi]-2-butanol (BAY 10000394), ribociclibe.

[00278] **Inibidores de Quinase de Ponto de Verificação (CHK):** 7-hidroxiataurosporina (UCN-01); 6-bromo-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(3*R*)-3-piperidinil-pirazol[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (SCH900776, CAS 891494-63-6); N-[(*S*)-piperidin-3-il]amida de ácido 5-(3-fluorofenil)-3-ureidotiofeno-2-carboxílico (AZD7762, CAS 860352-01-8); 4-[[[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]amino]-3-(1*H*-benzimidazol-2-il)-6-cloroquinolin-2(1*H*)-ona (CHIR 124, CAS 405168-58-3); 7-aminodactinomicina (7-AAD), Isogranulatimida, debromoimenialdisina; N-[5-bromo-4-metil-2-[(2*S*)-2-morfolinilmetoxi]-fenil]-N'-(5-metil-2-pirazinil)ureia (LY2603618, CAS 911222-45-2); sulforafano (CAS 4478-93-7, isotiocianato de 4-metilsulfinilbutila); 9,10,11,12-tetra-hidro-9,12-epóxi-1*H*-di-indol[1,2,3-*fg*:3',2',1'-*kl*]pirrol[3,4-*l*][1,6]benzodiazocina-1,3(2*H*)-diona (SB-218078, CAS 135897-06-2); e TAT-S216A (YGRKKRRQRRRLYRSPAMPENL), e CBP501 ((*d*-Bpa)sws(*d*-Phe-F5)(*d*-Cha)rrrqr); e ( $\alpha$ R)- $\alpha$ -amino-N-[5,6-di-hidro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-oxo-1*H*-pirrol[4,3,2-*ef*][2,3]benzodiazepin-8-il]-ciclohexanoacetamida (PF-0477736).

[00279] **Inibidores de quinase-1 dependente de 3-fosfoinositida (PDK1 ou PDPK1):** 7-2-amino-N-[4-[5-(2-fenantrenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil]-acetamida (OSU-03012, CAS 742112-33-0); ácido pirrolidina-1-carboxílico (3-{5-bromo-4-[2-(1*H*-imidazol-4-il)-etilamino]-pirimidin-2-ilamino}-fenil)-amida (BX912, CAS 702674-56-4); e 4-dodecil-N-1,3,4-tiadiazol-2-il-benzenossulfonamida (PHT-427, CAS 1191951-57-1).

[00280] **Ativadores de Proteína Quinase C (PKC):** Briostatina I (bryo-1) e Sotrastaurina (AEB071).

[00281] **Inibidores de B-RAF:** Regorafenibe (BAY73-4506, CAS 755037-03-7); Tuvizanibe (AV951, CAS 475108-18-0); Vemurafenibe

(Zelboraf®, PLX-4032, CAS 918504-65-1); oxima de 5-[1-(2-hidroxietil)-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-2,3-di-hidroinden-1-ona (GDC-0879, CAS 905281-76-7); oxima de 5-[2-[4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]-5-(4-piridinil)-1H-imidazol-4-il]-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona (GSK2118436 ou SB590885); (5-(2-(5-cloro-2-metilfenil)-1-hidróxi-3-oxo-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-il)-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de (+/-)-metila (também conhecido como XL-281 e BMS908662) e N-(3-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluorofenil)propano-1-sulfonamida (também conhecido como PLX4720).

[00282] **Inibidores de C-RAF:** Sorafenibe (Nexavar®); 3-(dimetilamino)-N-[3-[(4-hidroxibenzoil)amino]-4-metilfenil]-benzamida (ZM336372, CAS 208260-29-1); e 3-(1-ciano-1-metiletil)-N-[3-[(3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-6-quinazolinil)amino]-4-metilfenil]-benzamida (AZ628, CAS 1007871-84-2).

[00283] **Moduladores de Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos Humanos (G-CSF):** Filgrastim (Neupogen®); Malato de sunitinibe (Sutent®); Pegilgrastim (Neulasta®) e Quizartinibe (AC220, CAS 950769-58-1).

[00284] **Inibidores de RET:** Malato de sunitinibe (Sutent®); Vandetanibe (Caprelsa®); Difosfato de motesanibe (AMG706, CAS 857876-30-3, N-(2,3-di-hidro-3,3-dimetil-1H-indol-6-il)-2-[(4-piridinilmetil)amino]-3-piridinacarboxamida, descrita na Publicação PCT nº WO 02/066470); Sorafenibe (BAY 43-9006); Regorafenibe (BAY73-4506, CAS 755037-03-7); e Danusertibe (PHA-739358).

[00285] **Inibidores de Tirosina Quinase 3 como FMS (FLT3) ou CD135:** Malato de sunitinibe (Sutent®); Quizartinibe (AC220, CAS 950769-58-1); sulfato de N-[(1-metil-4-piperidinil)metil]-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina (SGI-1776, CAS 1173928-26-1); e Vargatef (BIBF1120, CAS 928326-83-4).

[00286] **Inibidores de c-KIT:** Pazopanibe (Votrient®); ácido dilático

de dovitinibe (TKI258, CAS 852433-84-2); Difosfato de motesanibe (AMG706, CAS 857876-30-3, N-(2,3-di-hidro-3,3-dimetil-1H-indol-6-il)-2-[(4-piridinilmetil)amino]-3-piridinacarboxamida, descrita na Publicação PCT nº WO 02/066470); Masitinibe (Masivet®); Regorafenibe (BAY73-4506, CAS 755037-03-7); Tivozanibe (AV951, CAS 475108-18-0); Dicloridrato de vatalanibe (PTK787, CAS 212141-51-0); Telatinibe (BAY57-9352, CAS 332012-40-5); Foretinibe (GSK1363089, anteriormente XL880, CAS 849217-64-7); Malato de sunitinibe (Sutent®); Quizartinibe (AC220, CAS 950769-58-1); Axitinibe (Inlyta®); Dasatinibe (BMS-345825); e Sorafenibe (Nexavar®).

[00287] **Inibidores de Bcr/Abl quinase:** Imatinibe (Gleevec®); Cloridrato de inilotinibe; Nilotinibe (Tasigna®); Dasatinibe (BMS-345825); Bosutinibe (SKI-606); Ponatinibe (AP24534); Bafetinibe (INNO406); Danusertibe (PHA-739358), AT9283 (CAS 1133385-83-7); Saracatinibe (AZD0530); e N-[2-[(1S,4R)-6-[[4-(ciclobutilamino)-5-(trifluorometil)-2-pirimidinil]amino]-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-1,4-imin-9-il]-2-oxoetil]-acetamida (PF-03814735, CAS 942487-16-3).

[00288] **Inibidores de IGF-1R:** Linsitinibe (OSI-906); [7-[*trans*-3-[(azetidín-1-il)metil]ciclobutil]-5-(3-benziloxifenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]amina (AEW541, CAS 475488-34-7); [5-(3-benziloxifenil)-7-[*trans*-3-[(pirrolidín-1-il)metil]ciclobutil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]amina (ADW742 ou GSK552602A, CAS 475488-23-4); (2-[[3-bromo-5-(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metileno]-propanodinitrila (Tirfostina AG1024, CAS 65678-07-1); 4-[[2S)-2-(3-clorofenil)-2-hidroxi-etil]amino]-3-[7-metil-5-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-piridinona (BMS536924, CAS 468740-43-4); 4-[2-[4-[[2S)-2-(3-clorofenil)-2-hidroxi-etil]amino]-1,2-di-hidro-2-oxo-3-piridinil]-7-metil-1H-benzimidazol-5-il]-1-piperazinapropanonitrila (BMS554417, CAS 468741-42-6); (2S)-1-[4-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il]-N-(6-fluoro-3-piridinil)-2-metil-2-

pirrolidinacarboxamida (BMS754807, CAS 1001350-96-4); picropodofilotoxina (AXL1717); e ácido nordi-hidroguareacético.

[00289] Anticorpos de IGF-1R: Figitumumabe (CP751871); Cixutumumabe (IMC-A12); Ganitumumabe (AMG-479); Robatumumabe (SCH-717454); Dalotuzumabe (MK0646); R1507 (disponível pela Roche); BII022 (disponível pela Biogen); e MEDI-573 (disponível pela MedImmune).

[00290] **Inibidores de MET**: Cabozantinibe (XL184, CAS 849217-68-1); Foretinibe (GSK1363089, anteriormente XL880, CAS 849217-64-7); Tivantinibe (ARQ197, CAS 1000873-98-2); 1-(2-hidróxi-2-metilpropil)-*N*-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-di-hidro-1*H*-pirazol-4-carboxamida (AMG 458); Crizotinibe (Xalkori®, PF-02341066); (3*Z*)-5-(2,3-Di-hidro-1*H*-indol-1-ilsulfonil)-3-({3,5-dimetil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1*H*-pirrol-2-il}metileno)-1,3-di-hidro-2*H*-indol-2-ona (SU11271); (3*Z*)-*N*-(3-Clorofenil)-3-({3,5-dimetil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1*H*-pirrol-2-il}metileno)-*N*-metil-2-oxoindolina-5-sulfonamida (SU11274); (3*Z*)-*N*-(3-Clorofenil)-3-{{3,5-dimetil-4-(3-morfolin-4-ilpropil)-1*H*-pirrol-2-il}metileno}-*N*-metil-2-oxoindolina-5-sulfonamida (SU11606); 6-[Difluoro[6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il]metil]-quinolina (JNJ38877605, CAS 943540-75-8); 2-[4-[1-(Quinolin-6-ilmetil)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pirazin-6-il]-1*H*-pirazol-1-il]etanol (PF04217903, CAS 956905-27-4); *N*-((2*R*)-1,4-Dioxan-2-ilmetil)-*N*-metil-*N'*-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-oxo-5*H*-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-*b*]piridin-7-il]sulfamida (MK2461, CAS 917879-39-1); 6-[[6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,4-triazol[4,3-*b*]piridazin-3-il]tio]-quinolina (SGX523, CAS 1022150-57-7); e (3*Z*)-5-[[[(2,6-diclorofenil)metil]sulfonil]-3-[[3,5-dimetil-4-[[2*R*]-2-(1-pirrolidinilmetil)-1-pirrolidinil]carbonil]-1*H*-pirrol-2-il]metileno]-1,3-di-hidro-2*H*-indol-2-ona (PHA665752, CAS 477575-56-7).

[00291] **Inibidores de Receptor de Fator de Crescimento**

**Epidérmico (EGFR):** Cloridrato de Erlotinibe (Tarceva®), Gefitinibe (Iressa®); N-[4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[[3''S'']-tetra-hidro-3-furanil]oxi]-6-quinazolinil]-4(dimetilamino)-2-butenamida, Tovok®; Vandetanibe (Caprelsa®); Lapatinibe (Tykerb®); (3R,4R)-4-amino-1-((4-((3-metoxifenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-3-ol (BMS690514); dicloridrato de Canertinibe (CI-1033); 6-[4-[(4-etil-1-piperazinil)metil]fenil]-N-[(1R)-1-feniletil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (AEE788, CAS 497839-62-0); Mubritinibe (TAK165); Pelitinibe (EKB569); Afatinibe (BIBW2992); Neratinibe (HKI-272); ácido N-[4-[[1-[(3-fluorofenil)metil]-1H-indazol-5-il]amino]-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbâmico, éster (3S)-3-morfolinilmetílico (BMS599626); N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-6-metóxi-7-[[3α,5β,6α]-octa-hidro-2-metilciclopenta[c]pirrol-5-il]metoxi]-4-quinazolinamina (XL647, CAS 781613-23-8); e 4-[4-[[1R)-1-feniletil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]-fenol (PKI166, CAS 187724-61-4).

[00292] Anticorpos de EGFR: Cetuximabe (Erbix®); Panitumumabe (Vectibix®); Matuzumabe (EMD-72000); Trastuzumabe (Herceptin®); Nimotuzumabe (hR3); Zalutumumabe; TheraCIM h-R3; MDX0447 (CAS 339151-96-1); e ch806 (mAb-806, CAS 946414-09-1).

[00293] **Inibidores de mTOR:** Temsirolimus (Torisel®); Ridaforolimus (formalmente conhecido como deferolimus, dimetilfosfinato de (1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-[[1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-di-hidróxi-19,30-dimetóxi-15,17,21,23,29,35-hexametil-2,3,10,14,20-pentaoxo-11,36-dioxa-4-azatriciclo[30.3.1.0<sup>4,9</sup>]hexatriaconta-16,24,26,28-tetraen-12-il]propil]-2-metoxiciclo-hexila, também conhecido como AP23573 e MK8669, e descrito na Publicação PCT nº WO 03/064383); Everolimus (Afinitor® ou RAD001); Rapamicina (AY22989, Sirolimus®); Simapimod (CAS 164301-51-3); (5-{2,4-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-metoxifenil)metanol (AZD8055); 2-amino-8-[trans-4-(2-hidroxi-etoxi)ciclo-

hexil]-6-(6-metóxi-3-piridinil)-4-metil-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (PF04691502, CAS 1013101-36-4); *N*<sup>2</sup>-[1,4-dioxo-4-[[4-(4-oxo-8-fenil-4*H*-1-benzopirano-2-il)morfolinio-4-il]metoxi]butil]-L-arginilglicil-L- $\alpha$ -aspartil-L-serina-, sal interno (SF1126, CAS 936487-67-1); e N-[4-[[[3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]-2-quinoxalinil]amino]sulfonil]fenil]-3-metóxi-4-metil-benzamida (XL765, também conhecido como SAR245409); e ácido (1*r*,4*r*)-4-(4-amino-5-(7-metóxi-1*H*-indol-2-il)imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazin-7-il)ciclohexanocarboxílico (OSI-027).

[00294] **Inibidores de proteína quinase ativada por mitogênio (MEK):** XL-518 (também conhecido como GDC-0973, nº de CAS 1029872-29-4, disponível pela ACC Corp.); Selumetinibe (5-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-4-fluoro-*N*-(2-hidroxietoxi)-1-metil-1*H*-benzimidazol-6-carboxamida, também conhecido como AZD6244 ou ARRY 142886, descrito na Publicação PCT nº WO2003077914); 2-[(2-cloro-4-iodofenil)amino]-*N*-(ciclopropilmetoxi)-3,4-difluoro-benzamida (também conhecido como CI-1040 ou PD184352 e descrito na Publicação PCT nº WO2000035436); *N*-[(2*R*)-2,3-di-hidroxi-propoxi]-3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]-benzamida (também conhecida como PD0325901 e descrita na Publicação PCT nº WO2002006213); 2,3-bis[amino[(2-aminofenil)tio]metileno]-butanodinitrila (também conhecida como U0126 e descrita no documento de Patente nº U.S. 2.779.780); *N*-[3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]-6-metoxifenil]-1-[(2*R*)-2,3-di-hidroxi-propil]-ciclopropanossulfonamida (também conhecida como RDEA119 ou BAY869766 e descrita na Publicação PCT nº WO2007014011); (3*S*,4*R*,5*Z*,8*S*,9*S*,11*E*)-14-(etilamino)-8,9,16-tri-hidróxi-3,4-dimetil-3,4,9,19-tetra-hidro-1*H*-2-benzoxaciclotetradecina-1,7(8*H*)-diona] (também conhecida como E6201 e descrita na Publicação PCT nº WO2003076424); 2'-amino-3'-metoxiflavona (também conhecida como PD98059 disponível pela Biaffin GmbH & Co., KG, Alemanha); Vemurafenibe (PLX-4032, CAS 918504-65-1); (R)-3-

(2,3-di-hidroxiopropil)-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (TAK-733, CAS 1035555-63-5); Pimasertibe (AS-703026, CAS 1204531-26-9); sulfóxido de dimetila de Trametinibe (GSK-1120212, CAS 1204531-25-80); 2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-N-(2-hidroxiétoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (AZD 8330); e 3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]-N-(2-hidroxiétoxi)-5-[(3-oxo-[1,2]oxazinan-2-il)metil]benzamida (CH 4987655 ou Ro 4987655).

[00295] **Agentes alquilantes:** Oxaliplatina (Eloxatin®); Temozolomida (Temodar® e Temodal®); Dactinomicina (também conhecido como actinomicina-D, Cosmegen®); Melfalano (também conhecido como L-PAM, L-sarcolisina, e mostarda de fenilalanina, Alkeran®); Altretamina (também conhecido como hexametilmelamina (HMM), Hexalen®); Carmustina (BiCNU®); Bendamustina (Treanda®); Bussulfano (Busulfex® e Myleran®); Carboplatina (Paraplatin®); Lomustina (também conhecido como CCNU, CeeNU®); Cisplatina (também conhecido como CDDP, Platinol® e Platinol®-AQ); Clorambucil (Leukeran®); Ciclofosfamida (Cytoxan® e Neosar®); Dacarbazina (também conhecido como DTIC, DIC e imidazolcarboxamida, DTIC-Dome®); Altretamina (também conhecido como hexametilmelamina (HMM), Hexalen®); Ifosfamida (Ifex®); Prednumustina; Procarbazina (Matulane®); Mecloretamina (também conhecido como mostarda de nitrogênio, mustina e cloridrato de mecloroetamina, Mustargen®); Estreptozocina (Zanosar®); Tiotepa (também conhecido como tiofosfoamida, TESPAs e TSPA, Thioplex®); Ciclofosfamida (Endoxan®, Cytoxan®, Neosar®, Procytox®, Revimmune®); e Bendamustina HCl (Treanda®).

[00296] **Inibidores de Aromatase:** Exemestano (Aromasin®); Letrozol (Femara®); e Anastrozol (Arimidax®).

[00297] **Inibidores da topoisomerase I:** Irinotecano (Camptosar®);

Cloridrato de topotecano (Hycamtin®); e 7-etil-10-hidroxicampotecina (SN38).

[00298] **Inibidores da topoisomerase II:** Etoposídeo (VP-16 e fosfato de Etoposídeo, Toposar®, VePesid® e Etopofos®); Teniposídeo (VM-26, Vumon®); e Tafluposídeo.

[00299] **Inibidores da síntese de DNA:** Capecitabine (Xeloda®); Cloridrato de gencitabine (Gemzar®); Nelarabine ((2R,3S,4R,5R)-2-(2-amino-6-metóxi-purin-9-il)-5-(hidroximetil)oxolano-3,4-diol, Arranon® e Atriance®); e Sapacitabine (1-(2-ciano-2-deóxi-β-D-arabinofuranosil)-4-(palmitoilamino)pirimidin-2(1H)-ona).

[00300] **Antagonistas de Folato ou Antifolatos:** Glucuronato de trimetrexato (Neutrexin®); isetionato de piritrexim (BW201U); Pemetrexede (LY231514); Raltitrexede (Tomudex®); e Metotrexato (Rheumatrex®, Trexal®).

[00301] **Imunomoduladores:** Afutuzumabe (disponível pela Roche®); Pegfilgrastim (Neulasta®); Lenalidomida (CC-5013, Revlimid®); Talidomida (Thalomid®), Actimida (CC4047); e IRX-2 (mistura de citocinas humanas que incluem interleucina 1, interleucina 2 e interferon γ, CAS 951209-71-5, disponível pela IRX Therapeutics).

[00302] **Inibidores de receptores de Somatostatina acoplados à Proteína G:** Octreotida (também conhecida como acetato de octreotida, Sandostatin® e Sandostatin LAR®); acetato de lanreotida (CAS 127984-74-1); Seglitídeo (MK678); acetato de vapreotida (Sanvar®); e Ciclo(D-Trp-Lys-Abu-Phe-MeAla-Tyr)( BIM23027).

[00303] **Interleucina-11 e Interleucina-11 Sintética (IL-11):** Oprelvecina (Neumega®).

[00304] **Eritropoietina e eritropoietina sintética:** Eritropoietina (Epogen® e Procrit®); Darbepoietina alfa (Aranesp®); Peginesatida (Hematide®); e EPO covalentemente ligado ao polietilenoglicol (Micera®).

[00305] **Inibidores de Histona deacetilase (HDAC):** Voninostate (Zolinza®); Romidepsina (Istodax®); Treicostatina A (TSA); Oxanflatina; Vorinostate (Zolinza®, ácido hidroxâmico de Suberoilânilida); Piroxamida (ácido hidroxâmico de siberoil-3-aminopiridina-amida); Trapoxina A (RF-1023A); Trapoxina B (RF-10238); Ciclo[( $\alpha$ S,2S)- $\alpha$ -amino- $\eta$ -oxo-2-oxirano-octanoil-O-metil-D-tirosil-L-isoleucil-L-prolil] (Cyl-1); Ciclo[( $\alpha$ S,2S)- $\alpha$ -amino- $\eta$ -oxo-2-oxirano-octanoil-O-metil-D-tirosil-L-isoleucil-(2S)-2-piperidinacarbonil] (Cyl-2); Cíclica[L-alanil-D-alanil-(2S)- $\eta$ -oxo-L- $\alpha$ -amino-oxirano-octanoil-D-prolila] (HC-toxina); Ciclo[( $\alpha$ S,2S)- $\alpha$ -amino- $\eta$ -oxo-2-oxirano-octanoil-D-fenilalanil-L-leucil-(2S)-2-piperidinacarbonila] (WF-3161); Clamidocina ((S)-cíclic(2-metilalanil-L-fenilalanil-D-prolil- $\eta$ -oxo-L- $\alpha$ -amino-oxirano-octanoila); (ciclo(8-oxo-L-2-aminodecanoil-1-metóxi-L-triptofil-L-isoleucil-D-2-piperidinacarbonila) de Apicidina; Romidepsina (Istodax®, FR-901228); 4-fenilbutirato; Espirucostatina A; Milproina (ácido valproico); Entinostate (MS-275, N-(2-aminofenil)-4-[N-(piridina-3-il-metoxicarbonil)-amino-metil]-benzamida); e (4,5:8,9-dianhidro-1,2,6,7,11-pentadeóxi-D-treo-D-ido-undeca-1,6-dienitol) de Depudecina.

[00306] **Modificadores de resposta biológica:** Incluem produtos terapêuticos, tais como interferons, interleucinas, fatores estimuladores de colônia, anticorpos monoclonais, vacinas (terapêuticas e profiláticas), terapia de gene e agentes imunomoduladores não específicos. Interferon alfa (Intron®, Roferson®-A); Interferon beta; Interferon gama; Interleucina-2 (IL-2 ou aldesleucina, Proleukin®); Filgrastim (Neupogen®); Sargramostim (Leukine®); Eritropoietina (epoetina); Interleucina-11 (oprelvecina); Imiquimode (Aldara®); Lenalidomida (Revlimid®); Rituximabe (Rituxan®); Trastuzumabe (Herceptin®); bacilo Calmette–Guérin (theraCys® e TICE® BCG); Levamisol (Ergamisol®); e Denileucina diftitox (Ontak®).

[00307] **Alcaloides vegetais:** Paclitaxel (Taxol e Onxal™);

Paclitaxel ligado à proteína (Abraxane®); Vimblastina (também conhecido como sulfato de vimblastina, vincalécoblastina e VLB, Alkaban-AQ® e Velban®); Vincristina (também conhecida como sulfato de vincristina, LCR, e VCR, Oncovin® e Vincasar Pfs®); e Vinorelbine (Navelbine®).

[00308] **Agentes antineoplásicos taxanos:** Paclitaxel (Taxol®); Docetaxel (Taxotere®); Cabazitaxel (Jevtana®, 1-hidróxi-7β,10β-dimetóxi-9-oxo-5β,20-epoxitax-11-eno-2α,4,13α-tri-il-4-acetato-2-benzoato-13-[(2R,3S)-3-[[terc-butoxi]carbonil]amino]-2-hidróxi-3-fenilpropanoato); e Larotaxel ((2α,3ξ,4α,5β,7α,10β,13α)-4,10-bis(acetiloxi)-13-[(2R,3S)-3-[[terc-butoxicarbonil]amino]-2-hidróxi-3-fenilpropanoil]oxi)-1-hidróxi-9-oxo-5,20-epóxi-7,19-ciclotax-11-en-2-il-benzoato).

[00309] **Inibidores de proteína de choque térmico (HSP):** Tanespimicina (17-alilamino-17-demetoxigeldanamicina, também conhecido como KOS-953 e 17-AAG, disponível pela SIGMA, e descrito no documento de Patente nº U.S. 4.261.989); Retaspimicina (IPI504), Ganetespibe (STA-9090); [6-cloro-9-(4-metóxi-3,5-dimetilpiridin-2-ilmetil)-9H-purin-2-il]amina (BIIB021 ou CNF2024, CAS 848695-25-0); éster de *trans*-4-[[2-(aminocarbonil)-5-[4,5,6,7-tetra-hidro-6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il]fenil]amino]ciclo-hexil-glicina (SNX5422 ou PF04929113, CAS 908115-27-5); e 17-dimetilaminoetilamino-17-demetoxigeldanamicina (17-DMAG).

[00310] **Agonistas de Trombopoietina (TpoR):** Eltrombopage (SB497115, Promacta® e Revolade®); e Romiplostima (Nplate®).

[00311] **Agentes desmetilantes:** 5-azacitidina (Vidaza®); e decitabina (Dacogen®).

[00312] **Citocinas:** Interleucina-2 (também conhecida como aldesleucina e IL-2, Proleukin®); Interleucina-11 (também conhecida como oprevelcina, Neumega®); e Alfa interferon alfa (também

conhecido como IFN-alfa, Intron® A, e Roferon-A®).

[00313] **Inibidores de 17  $\alpha$ -hidroxilase/C17,20 liase (CYP17A1):** Acetato de abiraterona (Zytga®).

[00314] **Agentes citotóxicos diversos:** Trióxido arsênico (Trisenox®); Asparaginase (também conhecida como L-asparaginase, Erwinia L-asparaginase, Elspar® e Kidrolase®); e Asparaginase Erwinia Chrysanthemi (Erwinaze®).

[00315] **Anticorpo de Receptor de Quimiocina C-C 4 (CCR4):** Mogamulizumabe (Potelligent®)

[00316] **Anticorpos de CD20:** Rituximabe (Riuxan® e MabThera®); e Tositumomabe (Bexxar®); e Ofatumumabe (Arzerra®).

[00317] **Conjugados de fármaco e anticorpo contra CD20:** Tiuxetano de ibritumomabe (Zevalin®); e Tositumomabe,

[00318] **Conjugados de fármaco e anticorpo contra CD22:** Ozogamicina de inotuzumabe (também chamado de CMC-544 e WAY-207294, disponível da Hangzhou Sage Chemical Co., Ltd.);

[00319] **Conjugados de mAb e citotoxina contra CD30:** Vedotina de brentuximabe (Adcetrix®);

[00320] **Conjugados de fármaco e anticorpo contra CD33:** Ozogamicina de gentuzumabe (Mylotarg®),

[00321] **Anticorpos de CD40:** Dacetuzumabe (também conhecido como SGN-40 ou huS2C6, disponível pela Seattle Genetics, Inc),

[00322] **Anticorpos de CD52:** Alentuzumabe (Campath®),

[00323] **Anticorpos anti-CS1:** Elotuzumabe (HuLuc63, nº de CAS 915296-00-3)

[00324] **Anticorpos de inibidor de CTLA-4:** Tremelimumabe (anticorpo monoclonal IgG2 disponível da Pfizer, previamente conhecido como ticilimumabe, CP-675,206) e ipilimumabe (anticorpo CTLA-4, também conhecido como MDX-010, nº de CAS 477202-00-9);

[00325] **Inibidores de TPH:** telotristate

[00326] **Inibidores de PARP (poli ADP ribose polimerase):** olaparibe (Lynparza), rucaparibe (Rubraca), Niraparibe (Zeluja), Talazoparibe, Veliparibe.

[00327] **Inibidores de PD-1:** Espartalizumabe (PDR001, Novartis), Nivolumabe (Bristol-Myers Squibb), Pembrolizumabe (Merck & Co), Pidilizumabe (CureTech), MEDI0680 (Medimmune), REGN2810 (Regeneron), TSR-042 (Tesar), PF-06801591 (Pfizer), BGB-A317 (Beigene), BGB-108 (Beigene), INCSHR1210 (Incyte), ou AMP-224 (Amplimmune).

[00328] **Inibidores de PD-L1:** Durvalumabe, Atezolizumabe, Avelumabe

[00329] Em particular, a presente invenção fornece ainda a combinação ou terapia de combinação do complexo formado pelo radionuclídeo  $^{177}\text{Lu}$  (Lutécio-177), e um peptídeo de ligação ao receptor de somatostatina ligado ao agente quelante, conforme definido no presente documento, ou a combinação ou terapia de combinação da solução aquosa farmacêutica, conforme definido no presente documento, em conjunto com um ou mais dos agentes selecionados dentre o grupo que consiste em octreotida, lanreotida, vaproreotida, pasireotida, satoreotida, everolimus, temozolomida, telotristate, sunitinibe, sulfatinibe, ribociclibe, entinostate e pazopanibe. Em modalidades particulares, essas combinações são para uso no tratamento de tumores NET, por exemplo, GEP-NET, NET pulmonar, pNET, NET de pulmão, síndrome carcinoide, SCLC. Em modalidades particulares, a invenção fornece um método para tratar um paciente com tumores NET, por exemplo, GEP-NET, NET pulmonar, pNET, NET de pulmão, síndrome carcinoide, SCLC, administrando-se uma quantidade terapêuticamente eficaz dos componentes dessas combinações.

[00330] Em modalidades particulares, a presente invenção fornece ainda a combinação ou terapia de combinação do complexo formado

pelo radionuclídeo  $^{177}\text{Lu}$  (Lutécio-177), e um peptídeo de ligação ao receptor de somatostatina ligado ao agente quelante, conforme definido no presente documento, ou a combinação ou terapia de combinação da solução aquosa farmacêutica, conforme definido no presente documento, em conjunto com um ou mais dos agentes terapêuticos de imunooncologia selecionados dentre o grupo que consiste em inibidores de PD-1, PD-L1 e CTLA-4, em particular os agentes terapêuticos I-O selecionados dentre Espartalizumabe, Nivolumabe, Pembrolizumabe, Pidilizumabe, Durvalumabe, Atezolizumabe, Avelumabe, Ipilimumabe e Tremelimumabe. Em modalidades particulares, essas combinações são para uso no tratamento de tumores NET, por exemplo, GEP-NET, NET pulmonar, pNET, NET de pulmão, síndrome carcinoide, SCLC. Em modalidades particulares, a invenção fornece um método para tratar um paciente com tumores NET, por exemplo, GEP-NET, NET pulmonar, pNET, NET de pulmão, síndrome carcinoide, SCLC, administrando-se uma quantidade terapêuticamente eficaz dos componentes dessas combinações.

## DEFINIÇÕES

[00331] A seguir, os termos conforme usados no presente documento são definidos em seus significados.

[00332] O termo "cerca de" ou "ca." tem, no presente documento, o significado de que o seguinte valor pode variar em  $\pm 20\%$ , preferencialmente  $\pm 10\%$ , mais preferencialmente  $\pm 5\%$ , ainda mais preferencialmente  $\pm 2\%$ , ainda mais preferencialmente  $\pm 1\%$ .

[00333] A menos que seja definido de outra forma, "%" tem, no presente documento, o significado de porcentagem em peso (% em peso), também denominado porcentagem em peso por peso (% em p/p).

[00334] "concentração total": soma de uma ou mais concentrações individuais.

[00335] "solução aquosa": uma solução de um ou mais solutos em

água.

[00336] "complexo formado por

[00337] (ai) um radionuclídeo e

[00338] (aii) uma porção química orgânica de ligação ao receptor de célula ligada a um agente quelante":

[00339] O íon de metal de radionuclídeo forma uma ligação não covalente com os grupos funcionais do agente quelante, por exemplo, aminas ou ácidos carboxílicos. O agente quelante tem pelo menos dois dos tais grupos funcionais de complexação para ter capacidade de formar um complexo de quelato.

[00340] O agente quelante no contexto da presente invenção pode ser

[00341] DOTA: Ácido 1,4,7,10-tetra-azaciclododecano-1,4,7,10-tetra-acético,

[00342] DTPA: Ácido dietilentríaminapenta-acético,

[00343] NTA: Ácido nitrilotriacético,

[00344] EDTA: Ácido etilenodiaminatetra-acético,

[00345] DO3A: Ácido 1,4,7,10-tetra-azaciclododecano-1,4,7-triacético,

[00346] NOTA: Ácido 1,4,7-triazaciclononano-1,4,7-triacético,

[00347] Trizoxetano,

[00348] Tetraxetano

[00349] ou misturas dos mesmos, preferencialmente é DOTA.

[00350] "porção química de ligação ao receptor de célula": uma molécula química que liga pelo menos parte de sua molécula a uma molécula receptora na superfície de uma célula. Uma porção química de ligação ao receptor de célula, para a qual a presente invenção é, em particular, adequada, é um peptídeo de ligação ao receptor de somatostatina, preferencialmente o dito peptídeo de ligação ao receptor de somatostatina é selecionado dentre octreotida, octreotato, lanreotida,

vapreotida, pasireotida, ilatreotida, pentetreotida, depreotida, satoreotida, veldoreotida, preferencialmente selecionado dentre octreotida e octreotato.

[00351] "ligado": a porção química orgânica de ligação ao receptor de célula está diretamente ligada ao agente quelante ou conectada por meio de uma molécula ligante, preferencialmente está diretamente ligada. A ligação (ou ligações) de conexão é ligação (ou ligações) covalente ou não covalente entre a porção química orgânica de ligação ao receptor de célula (e o ligante) e o agente quelante, preferencialmente a ligação (ou ligações) é covalente.

[00352] "Estabilizador contra degradação radiolítica": agente de estabilização que protege moléculas orgânicas contra degradação radiolítica, por exemplo, quando um raio gama emitido a partir do radionuclídeo cliva uma ligação entre os átomos de moléculas orgânicas e radicais são formados, esses radicais são, então, depurados pelo estabilizador que evita que os radicais passem por quaisquer outras reações químicas que possam resultar em moléculas indesejadas, potencialmente ineficazes ou mesmo tóxicas. Portanto, esses estabilizadores também são denominados "depuradores de radical livre" ou brevemente "depuradores de radical". Outros termos alternativos para esses estabilizadores são "intensificadores de estabilidade de radiação", "estabilizadores radiolíticos" ou simplesmente "arrefecedores".

[00353] "estabilizador (ou estabilizadores) está presente na solução durante a formação de complexo de componentes (ai) e (aii)": primeiro estabilizador presente e opcionalmente, também, segundo estabilizador presente, isto é, primeiro estabilizador sozinho ou em combinação com segundo estabilizador presente

[00354] "presente durante a formação de complexo": estabilizador (ou estabilizadores) está na solução de radionuclídeo ou na solução que

contém agente quelante antes dessas duas soluções serem adicionadas e temperaturas potencialmente elevadas serem aplicadas para facilitar a formação de complexo. Preferencialmente, o estabilizador (ou estabilizadores) está na solução que contém agente quelante.

[00355] "apenas o primeiro estabilizador está presente durante a formação de complexo de componentes (ai) e (aii)":

[00356] o primeiro estabilizador está presente, o segundo não está presente. Em outras palavras apenas um estabilizador está presente.

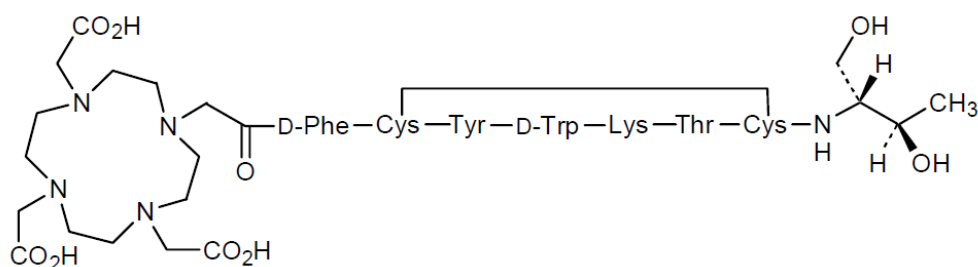
[00357] "segundo estabilizador é adicionado após a formação de complexo de componentes (ai) e (aii)": Independentemente de os segundos estabilizadores já poderem estar presentes durante a formação de complexo ou não, o segundo estabilizador é adicionado após a reação de formação de complexo ser concluída, por exemplo, após a solução de reação, que pode ter sido aquecida até uma temperatura elevada, ser novamente resfriada até a temperatura de meio ambiente.

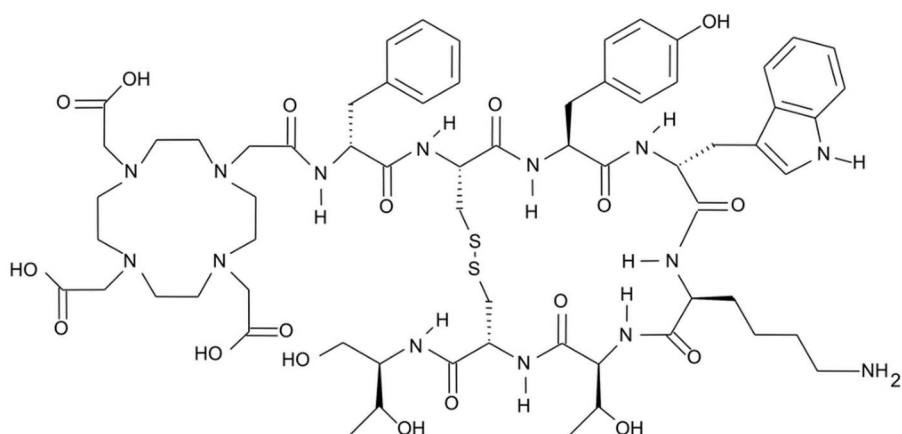
[00358] A porção química de ligação ao receptor de célula e o agente quelante podem formar em conjunto as seguintes moléculas:

[00359] DOTA-OC: [DOTA<sup>0</sup>,D-Phe<sup>1</sup>]octreotida,

[00360] DOTA-TOC: [DOTA<sup>0</sup>,D-Phe<sup>1</sup>,Tyr<sup>3</sup>]octreotida, edotreotídeo (INN),

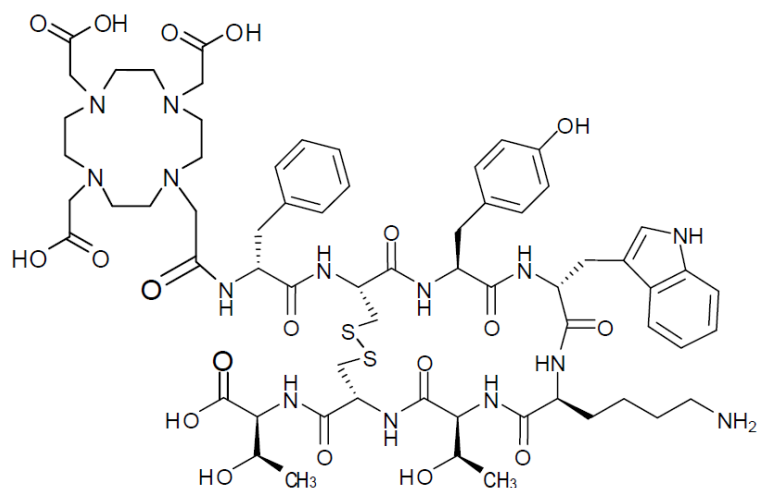
[00361] representado pelas seguintes fórmulas:





[00362] DOTA-NOC: [DOTA<sup>0</sup>, D-Phe<sup>1</sup>, 1-Nal<sup>3</sup>]octreotida,

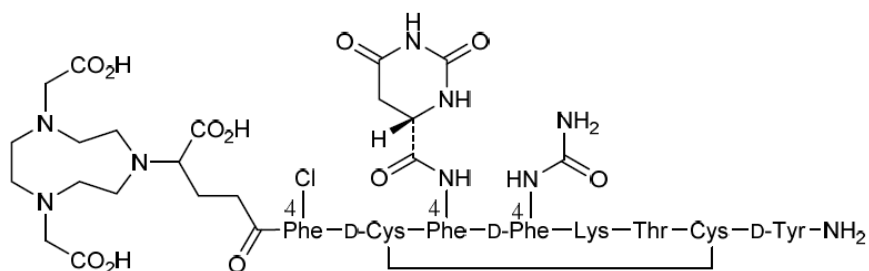
[00363] DOTA-TATE: [DOTA<sup>0</sup>, D-Phe<sup>1</sup>, Tyr<sup>3</sup>]octreotato, DOTA-Tyr<sup>3</sup>-Octreotato, DOTA-d-Phe-Cys-Tyr-d-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr (ciclo 2,7), oxodotreotídeo (INN), representado pela seguinte fórmula :



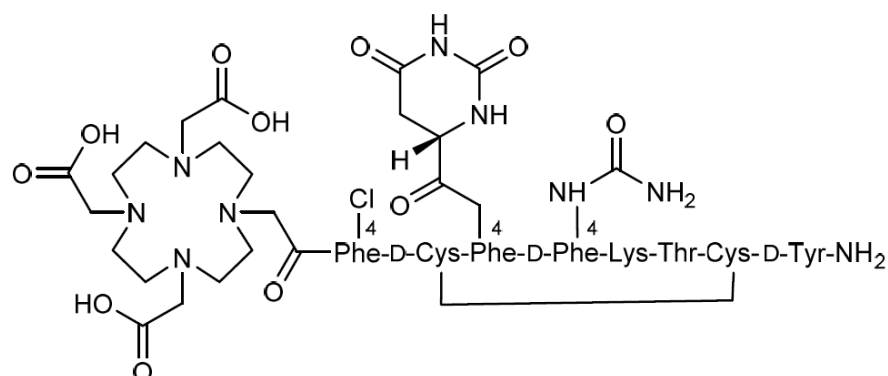
[00364] DOTA-LAN: [DOTA<sup>0</sup>, D-β-Nal<sup>1</sup>]lanreotida,

[00365] DOTA-VAP: [DOTA<sup>0</sup>, D-Phe<sup>1</sup>, Tyr<sup>3</sup>]vapreotida.

[00366] Trizoxetano de satoreotida



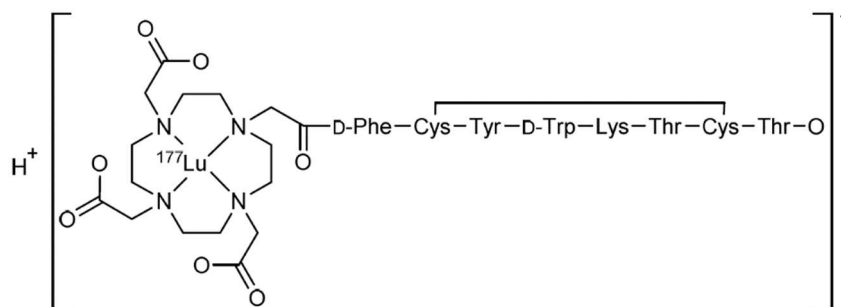
[00367] Tetraxetano de satoreotida

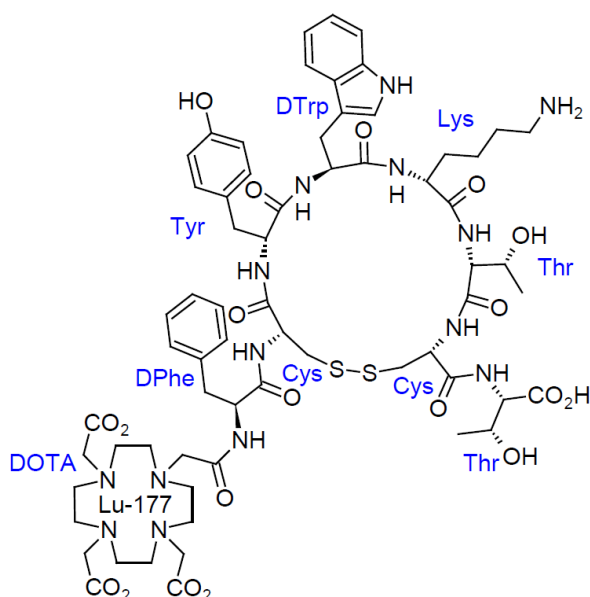


[00368] As moléculas preferenciais "porção química de ligação ao receptor de célula ligada ao agente quelante" para a presente invenção são DOTA-TOC, DOTA-TATE e tetraxetano de satoreotida, mais preferencialmente a molécula é DOTA-TATE.

[00369] Para a presente invenção, o complexo preferencial formado pelo (ou o complexo preferencial do) radionuclídeo e a porção química de ligação ao receptor de célula ligada ao agente quelante, de acordo com a presente invenção, é  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE, que também é denominado Lutécio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotretotídeo (INN), isto é, (2→7)-dissulfeto(4-)( $^{177}\text{Lu}$ )lutetato(1-) cíclico de [N-{[4,7,10-tris(carboxilato- $\kappa$ O-metil)-1,4,7,10-tetra-azaciclododecan-1-il- $\kappa^4\text{N}^1, \text{N}^4, \text{N}^7, \text{N}^{10}$ ]acetil- $\kappa$ O}-D-fenilalanil-L-cisteinil-tirosil-D-triptofil-L-lisil-L-treonil-L-cisteinil-L-treoninato de hidrogênio

[00370] e é representado pelas seguintes fórmulas:





[00371] "Tampão para um pH de 4,5 a 6,0": pode ser um tampão de acetato, tampão de citrato (por exemplo, citrato + HCl ou ácido cítrico + hidrogenofosfato dissódico) ou tampão de fosfato (por exemplo, di-hidrogenofosfato sódico + hidrogenofosfato dissódico), preferencialmente o dito tampão é um tampão de acetato, preferencialmente o dito tampão de acetato é composto por ácido acético e acetato de sódio.

[00372] "Agente sequestrante", um agente quelante adequado para complexar os íons de metal de radionuclídeo, preferencialmente DTPA: Ácido dietilentriaminapenta-acético.

[00373] "para uso comercial": o produto de fármaco, por exemplo, uma solução aquosa farmacêutica, tem capacidade para obter (preferencialmente obteve) autorização comercial pelas autoridades de saúde, por exemplo, FDA americana ou EMA, ao estar de acordo com todas as exigências de qualidade e estabilidade de produto de fármaco, conforme demandado por tais autoridades de saúde, tem capacidade para ser fabricado (preferencialmente é fabricado) a partir de ou em um sítio de produção farmacêutica em escala comercial seguido por um procedimento de teste de controle de qualidade, e tem capacidade para ser fornecido (preferencialmente é fornecido) a usuários finais

remotamente localizados, por exemplo, hospitais ou pacientes.

[00374] "Combinação": se refere a uma combinação fixa em uma forma unitária de dosagem ou uma administração combinada em que um composto da presente invenção e um parceiro de combinação (por exemplo, outro fármaco conforme explicado abaixo, também denominado "agente terapêutico" ou "coagente") pode ser administrado independentemente ao mesmo tempo ou separadamente dentro de intervalos de tempo, especialmente quando estes intervalos de tempo permitem que os parceiros de combinação exibam um efeito cooperativo, por exemplo, sinérgico. Os componentes únicos podem ser embalados em um kit ou separadamente. Um ou ambos os componentes (por exemplo, pós ou líquidos) podem ser reconstituídos ou diluídos até uma dose desejada antes da administração. Os termos "coadministração" ou "administração combinada" ou outros semelhantes, tal como utilizados no presente documento, se destinam a abranger a administração do parceiro de combinação selecionado a um único sujeito em necessidade do mesmo (por exemplo, um paciente) e se destinam a incluir os regimes de tratamento em que os agentes não são administrados necessariamente pela mesma via de administração ou ao mesmo tempo. O termo "combinação farmacêutica", como usado no presente documento, significa um produto que resulta da mistura ou combinação de mais de um agente terapêutico e inclui tanto combinações fixas como não fixas dos agentes terapêuticos. O termo "combinação fixa" significa que os agentes terapêuticos, por exemplo um composto da presente invenção e um parceiro de combinação, são ambos administrados a um paciente simultaneamente na forma e uma entidade ou dosagem única. O termo "combinação não fixa" significa que os agentes terapêuticos, por exemplo, um composto da presente invenção e um parceiro de combinação, são ambos administrados a um paciente como entidades separadas simultânea, concomitante ou

sequencialmente sem nenhum limite de tempo específico, em que tal administração fornece níveis terapeuticamente eficazes dos dois compostos no corpo do paciente. O último também se aplica à terapia de coquetel, por exemplo, a administração de três ou mais agentes terapêuticos.

#### EXEMPLOS

[00375] Doravante, a presente invenção é descrita mais em detalhe e especificamente com referência aos exemplos, os quais, no entanto, não pretendem limitar a presente invenção.

[00376] Materiais:

[00377] O  $^{177}\text{LuCl}_3$  pode ser obtido a partir de fontes comerciais, por exemplo, I.D.B. Holland BV. O DOTA<sup>0</sup>-Tyr<sup>3</sup>-Octreotato pode ser obtido a partir de fontes comerciais, por exemplo, pela piCHEM Forschungs- und Entwicklungs GmbH, Áustria. Todos os outros componentes do produto de fármaco estão comercialmente disponíveis a partir de várias fontes.

#### **Exemplo 1:** Composição de produto de fármaco

[00378] O produto de fármaco (solução de 370 MBq/ml de  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA<sup>0</sup>-Tyr<sup>3</sup>-Octreotato para infusão) é projetado como uma solução pronta para o uso estéril para infusão que contém  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA<sup>0</sup>-Tyr<sup>3</sup>-Octreotato como a substância de fármaco com uma atividade volumétrica de 370 MBq/ml em data e tempo de referência (tempo de calibragem (tc)). Tempo de calibragem (tc) corresponde ao Fim de Produção (EOP = t0) que é o tempo de medição da atividade do primeiro frasco de QC. A vida útil do produto de fármaco é definida em 72 horas após tempo de calibragem. O produto de fármaco é um frasco de dose única que contém a quantidade adequada de solução que permite entrega de 7,4 GBq de radioatividade em tempo de injeção.

[00379] Sítio de fabricação prepara doses únicas calibradas dentro da faixa de 7,4 GBq  $\pm$  10% (200 mCi) após o fim da produção. Certificados

de análise relatam tanto a atividade exata fornecida quanto o tempo quando essa atividade é alcançada. Esse valor é declarado como "Tempo de injeção: {DD MM AAAA} {hh:mm} UTC". Considerando o tempo de injeção variável e a degradação constante do radionuclídeo, o volume de carregamento necessário para uma atividade de 7,4 GBq no tempo de injeção é calculado e pode estar na faixa de 20,5 e 25,0 ml.

Composição de produto de fármaco por ml

<b>Propriedade/Componente</b>	<b>Quantidade (Unidade/ml)</b>	<b>Função</b>
<sup>177</sup> Lu-DOTA <sup>0</sup> -Tyr <sup>3</sup> -Octreotato (atividade volumétrica)	370 MBq/ml em $t_c$ (EOP)	Substância de Fármaco
X-DOTA <sup>0</sup> -Tyr <sup>3</sup> -Octreotato	10 µg/ml	Teor de peptídeo total
Atividade Especifica (GBq/peptídeo Total)	≥ 53 GBq/µmol em EOP	NA
<u>Excipientes</u>		
Ácido acético	0,48 mg/ml	Ajustador de pH
Acetato de sódio	0,66 mg/ml	Ajustador de pH
Ácido gentísico	0,63 mg/ml	RSE
Ácido ascórbico	2,80 mg/ml	RSE
DTPA	0,05 mg/ml	Agente sequestrante
Cloreto de sódio (NaCl)	6,85 mg/ml	Agente isotonzante
Hidróxido de sódio (NaOH)	0,64 mg/ml	Ajustador de pH
Água para injeção	Adicionar 1 ml	Solvente

[00380] *EOP: Fim de Produção =  $t_0$  = medição de atividade do primeiro frasco = tempo de calibragem  $t_c$*

[00381] *RSE: Intensificador de Estabilidade de Radiação*

**Exemplo 2:** Fabricação de produto de fármaco

[00382] Para um tamanho de lote de 74 GBq (tamanho de lote de 2 Ci) uma solução de <sup>177</sup>LuCl<sub>3</sub>, cerca de 74 GBq em HCl, é misturada em conjunto com uma solução de DOTA-Tyr<sup>3</sup>-Octreotato (cerca de 2 mg), e uma solução de tampão de reação que contém um agente antioxidante (e estabilizador contra degradação radiolítica) (isto é, ácido gentísico, cerca de 157 mg) e um sistema de tampão (isto é, sistema de tampão de acetato), que resulta em um total de cerca de 5,5 ml de solução, que

é usada para radiomarcagem que ocorre em uma temperatura de cerca de 90 a cerca de 98 °C dentro de menos que 15 minutos.

[00383] A síntese é realizada com o uso de um cassete de kit descartável de uso único instalado na frente do módulo de síntese que contém a trajetória de fluido (tubulação), frasco de reator e frascos de reagente vedados.

[00384] A solução mãe obtida é diluída com uma solução que contém um agente quelante (isto é, DTPA), um agente antioxidante (isto é, ácido ascórbico) hidróxido de sódio, e cloreto de sódio e, então, filtrada de modo estéril através de 0,2 µm para gerar a solução pronta para o uso, conforme descrito no Exemplo 1 com um pH de 4,5 a 6,0, em particular 5,2 a 5,3. Finalmente, a solução é distribuída em volumes de 20,5 a 25,0 ml em frascos estéreis. Os frascos com rolha são envolvidos em recipientes de chumbo para blindagem de proteção.

[00385] O processo de fabricação também pode ser implantado para tamanhos de lote maiores que 74 GBq. Nesse caso, as quantidades dos materiais brutos (Lutécio, peptídeo e tampão de reação) são multiplicadas para garantir a mesma de materiais brutos.

[00386] **Exemplo 3:** Resultados de estudo de estabilidade após armazenamento em várias condições de temperatura.

[00387] A seguinte Tabela fornece os dados de teste de estabilidade para um lote produzido em tamanho de lote de 74 GBq, de acordo com o processo descrito no Exemplo 2.

[00388] "n.d." = não determinado; "LOD" = limite de detecção

<i>Pontos no tempo</i>		t(0)	t(0+24 h)	t(0+48 h)	t(0+72 h)
<i>Estabilidade em 5 ± 2 °C</i>		<i>CQ1</i>			<i>11 ml</i> <i>21,8 ml</i>
pH		5,3	n.d.	n.d.	5,3 5,3
Pureza química (RP-UV-HPLC)	Pureza de peptídeo (%)	100,0	n.d.	n.d.	100,0 100,0
Pureza	<sup>177</sup> Lu-DOTA <sup>0</sup> -Tyr <sup>3</sup> -octreotato (%)	98,37	n.d.	n.d.	96,09

<b>Pontos no tempo</b>		<b>t(0)</b>	<b>t(0+24 h)</b>	<b>t(0+48 h)</b>	<b>t(0+72 h)</b>
radioquímica (RP- $\gamma$ -HPLC)					96,40
<b>Pontos no tempo</b>		<b>t(0)</b>	<b>t(0+24 h)</b>	<b>t(0+48 h)</b>	<b>t(0+72 h)</b>
<b>Estabilidade em 25 <math>\pm</math> 2 <math>^{\circ}</math>C</b>		<b>CQ1</b>	<b>5 ml</b>	<b>5mL</b>	<b>5 ml 24,7 ml</b>
pH		5,3	5,3	5,2	5,2 5,3
Pureza química (RP-UV-HPLC)	Pureza de peptídeo (%)	100,0	100,0	100,0	100,0
Pureza radioquímica (RP- $\gamma$ -HPLC)	$^{177}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-octreotato}$ (%)	98,28	96,99	96,29	95,02 95,62
<b>Pontos no tempo</b>		<b>t(0)</b>	<b>t(0+24 h)</b>	<b>t(0+48 h)</b>	<b>t(0+72 h)</b>
<b>Estabilidade em 32 <math>\pm</math> 2 <math>^{\circ}</math>C</b>		<b>CQ1</b>	<b>5,6 ml 22,2 ml</b>	<b>5,6 ml 22,2 ml</b>	
pH		5,3	n.d.	5,3 5,3	n.d.
Pureza química (RP-UV-HPLC)	Pureza de peptídeo (%)	100,0	100,0 100,0	100,0 100,0	n.d.
Pureza radioquímica (RP- $\gamma$ -HPLC)	$^{177}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-octreotato}$ (%)	98,37	96,03 96,51	94,45 95,45	n.d.
<b>Pontos no tempo</b>		<b>t(0)</b>	<b>t(0+24 h)</b>	<b>t(0+48 h)</b>	<b>t(0+72 h)</b>
<b>Estabilidade em 32 <math>\pm</math> 2 <math>^{\circ}</math>C por 12 h e em 25 <math>\pm</math> 2 <math>^{\circ}</math>C por 60 h</b>		<b>CQ1</b>			<b>11 ml</b>
Pureza química (RP-UV-HPLC)	Pureza de peptídeo (%)	100,0	n.d.	n.d.	100,0
Pureza radioquímica (RP- $\gamma$ -HPLC)	$^{177}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-octreotato}$ (%)	98,28	n.d.	n.d.	95,01

[00389] Resultados de boa estabilidade muito similares foram obtidos para lotes produzidos em tamanho de lote de 148 GBq.

## REIVINDICAÇÕES

1. Solução aquosa farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende:

(a) um complexo formado por

(ai) o radionuclídeo  $^{177}\text{Lu}$  (Lutécio-177), e

(aii) um peptídeo de ligação ao receptor de somatostatina ligado ao agente quelante DOTA; e

(b) pelo menos dois estabilizadores diferentes contra degradação radiolítica;

em que

o dito radionuclídeo está presente em uma concentração que fornece uma radioatividade volumétrica de 250 a 500 MBq/ml; e

os ditos estabilizadores estão presentes em uma concentração total de 0,2 a 20,0 mg/ml.

2. Solução aquosa farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1,

caracterizada pelo fato de que o dito componente (b) compreende os estabilizadores:

(bi) ácido gentísico ou um sal do mesmo; e

(bii) ácido ascórbico ou um sal do mesmo.

3. Solução aquosa farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2,

caracterizada pelo fato de que

(bi) ácido gentísico está presente em uma concentração de 0,5 a 2 mg/ml, preferencialmente de 0,5 a 1 mg/ml; e

(bii) ácido ascórbico está presente em uma concentração de 2,0 a 5,0 mg/ml.

4. Solução aquosa farmacêutica, de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que compreende ainda:

(c) ácido dietilentriaminapenta-acético (DTPA) ou um sal do

mesmo em uma concentração de 0,01 a 0,10 mg/ml.

5. Solução aquosa farmacêutica, de acordo com a reivindicação 3 ou 4, caracterizada pelo fato de que compreende ainda:

(d) um tampão de acetato composto por:

(di) ácido acético em uma concentração de 0,3 a 0,7 mg/ml;

e

(dii) acetato de sódio em uma concentração de 0,4 a 0,9 mg/ml;

preferencialmente o dito tampão de acetato fornece um pH de 4,5 a 6,0, preferencialmente de 5,0 a 5,5.

6. Solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que pelo menos um dos estabilizadores está presente durante a formação de complexo de componentes (ai) e (aii) e pelo menos um dos estabilizadores é adicionado após a formação de complexo de componentes (ai) e (aii).

7. Solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que pelo menos ácido gentísico está presente durante a formação de complexo de componentes (ai) e (aii) e pelo menos ácido ascórbico é adicionado após a formação de complexo de componentes (ai) e (aii).

8. Solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que o único estabilizador presente durante a formação de complexo de componentes (ai) e (aii) é ácido gentísico e o único estabilizador adicionado após a formação de complexo de componentes (ai) e (aii) é ácido ascórbico.

9. Solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 8, caracterizada pelo fato de que esse/esses estabilizador/estabilizadores que está/estão presente/presentes durante a formação de complexo de componentes (ai) e (aii) está/estão

presente/presentes durante a formulação de complexo em uma concentração total de 15 a 50 mg/ml, preferencialmente de 20 a 40 mg/ml.

10. Solução aquosa farmacêutica, de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que o único estabilizador presente durante a formação de complexo de componentes (ai) e (aii) é ácido gentísico e está presente durante a formação de complexo em uma concentração de 20 a 40 mg/ml, preferencialmente de 25 a 35 mg/ml.

11. Solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que tem uma vida útil de pelo menos 72 h quando armazenada a  $\leq 25$  °C, em particular pelo menos 72 h quando armazenada a 25 °C.

12. Solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que, para a mesma, a pureza radioquímica (determinada através de HPLC) é mantida a  $\geq 95\%$  por pelo menos 72 h quando armazenada a 25 °C.

13. Solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que a dita solução é produzida em escala de fabricação comercial, em particular é produzida em um tamanho de lote de pelo menos 20 GBq, pelo menos 50 GBq, pelo menos 70 GBq.

14. Solução aquosa farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que é pronta para o uso.

15. Processo para fabricar a solução aquosa farmacêutica, como definida em qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de processo:

(1) Formar um complexo do radionuclídeo  $^{177}\text{Lu}$  e um peptídeo de ligação ao receptor de somatostatina ligado ao agente

quelante DOTA

(1.1) preparando-se uma solução aquosa que compreende o radionuclídeo;

(1.2) preparando-se uma solução aquosa que compreende um peptídeo de ligação ao receptor de somatostatina ligado ao agente quelante, e pelo menos um estabilizador contra degradação radiolítica; e

(1.3) misturando-se as soluções obtidas nas etapas (1.1) e (1.2) e aquecendo-se a mistura resultante;

(2) Diluir a solução de complexo obtida através da etapa (1)

(2.1) preparando-se uma solução de diluição aquosa que compreende, opcionalmente, pelo menos um estabilizador contra degradação radiolítica; e

(2.2) misturando-se a solução de complexo obtida através da etapa (1) com a solução de diluição obtida através da etapa (2.1) para obter a solução final;

em que, se a solução preparada sob (1.2) compreender apenas um estabilizador, então, a solução preparada sob (2.1) compreende pelo menos um estabilizador.

16. Processo, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que a solução preparada na etapa (1.2) compreende pelo menos um estabilizador e a solução preparada na etapa (2.1) compreende pelo menos um estabilizador.

17. Processo, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que a solução preparada na etapa (1.2) compreende pelo menos o estabilizador ácido genticóico e a solução preparada na etapa (2.1) compreende pelo menos o estabilizador ácido ascórbico.

18. Processo, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que a solução preparada na etapa (1.2)

compreende apenas um estabilizador que é ácido gntísico e a soluão preparada na etapa (2.1) compreende apenas um estabilizador que é ácido ascórbico.

19. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicaões 15 a 18, caracterizado pelo fato de que a soluão preparada na etapa (1.2) compreende estabilizador/estabilizadores em uma concentraão total de 15 a 50 mg/ml, preferencialmente de 20 a 40 mg/ml.

20. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicaões 15 a 18, caracterizado pelo fato de que a soluão preparada na etapa (1.2) compreende apenas um estabilizador que é ácido gntísico em uma concentraão de 20 a 40 mg/ml, preferencialmente de 25 a 35 mg/ml.

21. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicaões 15 a 20, caracterizado pelo fato de que a soluão da etapa (1.2) compreende ainda um tampão, preferencialmente um tampão de acetato.

22. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicaões 15 a 21, caracterizado pelo fato de que na etapa (1.3) a mistura resultante é aquecida até uma temperatura de 70 a 99 °C, preferencialmente de 90 a 98 °C, por 2 a 59 min, preferencialmente de 10 a 15 min.

23. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicaões 15 a 22, caracterizado pelo fato de que a soluão da etapa (2.1) compreende ainda ácido dietilentriaminapenta-acético (DTPA) ou um sal do mesmo.

24. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicaões 15 a 23, caracterizado pelo fato de que compreende ainda as etapas de processo:

(3) Filtrar a soluão obtida através da etapa (2) através de

0,2 µm:

(4) Distribuir a solução filtrada obtida através da etapa (3) em recipientes de unidade de dose em um volume necessário para entregar a dose radioativa de 5,0 a 10 MBq, preferencialmente de 7,0 a 8,0 MBq, mais preferencialmente de 7,3 a 7,7 MBq, ainda mais preferencialmente de 7,4 a 7,5 MBq, preferencialmente o dito volume é de 10 a 50 ml, mais preferencialmente de 15 a 30 ml, ainda mais preferencialmente de 20 a 25 ml.

25. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 24, caracterizado pelo fato de que a solução da etapa (1.1) compreende  $\text{LuCl}_3$  e HCl.

26. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 25, caracterizado pelo fato de que a solução da etapa (1.2) compreende  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE ou  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TOC, ácido gentísico, ácido acético e acetato de sódio.

27. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 26, caracterizado pelo fato de que a solução da etapa (2.1) compreende DTPA e ácido ascórbico.

28. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 27, caracterizado pelo fato de que os recipientes de unidade de dose na etapa (4) são frascos com rolha, envolvidos em um recipiente de chumbo.

29. Solução aquosa farmacêutica, caracterizada pelo fato de que é obtida através do processo, como definido em qualquer uma das reivindicações 15 a 28.

## RESUMO

Patente de Invenção: **“SOLUÇÕES ESTÁVEIS DE COMPLEXO DE RADIONUCLÍDEO CONCENTRADO”**.

A presente invenção refere-se às soluções de complexo de radionuclídeo de alta concentração e de alta estabilidade química, que permite seu uso como produto de fármaco para fins de diagnóstico e/ou terapêuticos. A estabilidade do produto de fármaco é alcançada por pelo menos um estabilizador contra degradação radiolítica. O uso de dois estabilizadores introduzidos durante o processo de fabricação em diferentes estágios se mostrou de vantagem particular.