



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

(21) **PI 0713094-5 A2**

(22) Data de Depósito: 01/06/2007  
(43) Data da Publicação: 16/10/2012  
(RPI 2180)



(51) *Int.Cl.:*  
A61K 31/535

(54) **Título:** MÉTODOS DE ADMINISTRAÇÃO DE DROGA

(30) **Prioridade Unionista:** 03/06/2006 US 60/803,864, 27/06/2006 US 60/805,975, 01/08/2006 US 60/821,115, 08/11/2006 US 60/857,988, 21/05/2007 US 60/939,326, 03/06/2006 US 60/803,864, 27/06/2006 US 60/805,975, 01/08/2006 US 60/821,115, 21/05/2007 US 60/939,326

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

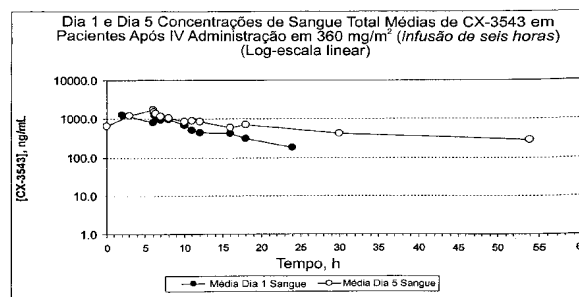
(72) **Inventor(es):** Jeffrey P. Whitten, John Lim

(74) **Procurador(es):** Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2007070272 de 01/06/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/143587 de 13/12/2007

(57) **Resumo:** MÉTODOS DE ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACO. A presente invenção refere-se a métodos para administração de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I que reduz a severidade de um efeito adverso potencial, ou torna óbvio um efeito adverso potencial.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**MÉTODOS DE ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACO**".

Campo Técnico

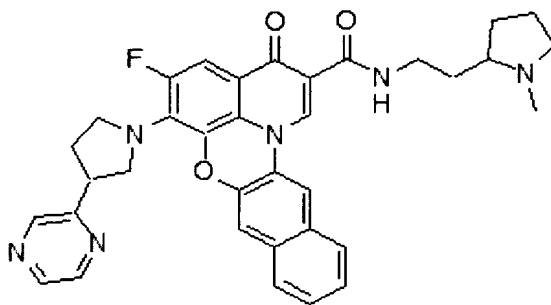
5 A invenção refere-se a métodos de administração de droga, e, mais especificamente, a processos para distribuir efetivamente uma quantidade eficaz de um fármaco e concomitantemente reduzir ou prevenir efeito adversos potenciais.

Técnica Anterior

10 Vários tipos de compostos policíclicos são conhecidos como fármacos anticâncer, ver, por exemplo, Patente dos Estados Unidos Nº 7.141.565, e pedidos relacionados, que revelam compostos, tais como o composto de Fórmula I abaixo. Os fármacos anticâncer podem ser liberados em uma variedade de modos, comumente por injeção ou ingestão. Contudo, muitos fármacos, incluindo fármacos anticâncer, podem causar efeitos cola-  
15 terais adversos em doses terapêuticamente úteis. É desejável minimizar estes efeitos adversos. Durante teste humano de compostos incluindo o composto de Fórmula I, certos efeitos adversos foram observados e possivelmente estavam relacionados ao composto. Verificou-se, surpreendentemente, que estes efeitos adversos potenciais podem ser minimizados pelo uso  
20 de métodos de infusão que liberam o composto sobre um tempo de pelo menos uma hora. A presente invenção proporciona métodos de administrar o composto de Fórmula I que minimizam efeitos adversos potenciais.

Descrição da Invenção

25 São fornecidos aqui métodos para administrar a um indivíduo um fármaco anti-câncer em uma maneira que libera uma quantidade eficaz do fármaco, e reduz ou previne efeitos adversos potenciais da droga. Desse modo, é provido aqui um método para administrar um composto a um indivíduo, o qual compreende administrar ao indivíduo uma composição farmacêutica contendo um composto de Fórmula I



Fórmula I,

por infusão por um período de tempo de acima de uma hora em um dia. Um “composto” também pode ser um sal, éster, metabólito ou pró-fármaco do composto de Fórmula I. Um composto de Fórmula I às vezes é referido como “Composto A” aqui, como “CX-3543”, e como “Quarfloxacin.” Um indivíduo frequentemente é humano, e, em certas concretizações, o indivíduo às vezes é um animal, tal como cachorro, gato, roedor, ungulado, símio, macaco, pássaro, réptil ou peixe, por exemplo.

Em certas concretizações, o composto está em uma dose de 160 mg/m<sup>2</sup> ou maior, tal como em uma dose de 240 mg/m<sup>2</sup> ou maior, ou 360 mg/m<sup>2</sup> ou maior. O termo “contendo,” conforme aqui usado com relação a uma composição farmacêutica que contém o composto de Fórmula I, se refere à composição compreendendo o composto frequentemente com um ou mais outros componentes (por exemplo., veículo e/ou excipiente farmacêuticamente aceitável). A formulação da composição farmacêutica é adequada ao método de administração, conforme conhecido pelos técnicos no assunto. Em certas concretizações, o composto está em uma formulação compreendendo manitol, tampão de fosfato e polietileno glicol (PEG) a um pH entre cerca de 5 a 8, tal como, por exemplo, 2% de D-manitol, 25 mM de tampão de fosfato, 10% de PEG 300, e cerca de 10% do composto, onde a formulação está em um pH de cerca de 5,8. A última formulação em certas concretizações às vezes compreende cerca de 25 mM de NaCl, que pode resultar da adição de um ácido ou base (por exemplo., HCl ou NaOH) para ajustar o pH da formulação. Outros componentes podem ser incluídos na formulação, e certos componentes podem ser removidos ou substituídos por outros, conforme pode ser determinado por um técnico no assunto (por exemplo, Publicação do Pedido dos Estados Unidos Nº 20050085468, publicada em 21 de

abril de 2005, intitulada "Substituted quinobenzoxazine analogs" "Análogos de quinobenzoxazina substituída"). Em certas concretizações, o composto é administrado em combinação com outro composto ou procedimento. Exemplos de procedimentos que podem ser usados incluem, mas não estão limitados a, radioterapia e cirurgia. O composto pode ser administrado em combinação com um agente quimioterápico, e usado para reduzir proliferação celular, induzir morte celular, e/ou melhorar uma desordem proliferativa da célula.

Em algumas concretizações, a composição é administrada por um período de tempo de (a) maior do que uma hora; (b) maior do que uma hora e menor do que cerca de seis horas; (c) maior do que uma hora e menor do que cerca de quatro horas; (d) cerca de quatro horas; (e) cerca de três horas; (f) cerca de duas horas; (g) cerca de três horas a cerca de cinco horas; (h) cerca de cinco horas a cerca de sete horas; (i) cerca de seis horas; (j) cerca de 22 horas a cerca de 26 horas, ou (k) cerca de 24 horas. A composição em certas concretizações é administrada uma vez todo dia por um período de dias (por exemplo, dois, três, quatro, cinco, seis ou sete dias), e, às vezes, a composição é administrada em um ciclo (por exemplo, um ciclo de uma semana e meia, duas, três ou quatro semanas). Em certas concretizações, a composição é administrada uma vez ao dia por cinco dias consecutivos, em um ciclo de três semanas (isto é, administrar a composição uma vez todo dia por cinco dias consecutivos, não administrar a composição por duas semanas, e em seguida opcionalmente repetir o ciclo). Em concretizações onde o composto é administrado por cerca de cinco ou mais horas, a administração pode ser periódica (por exemplo, uma vez por semana) e/ou em um ciclo (por exemplo, uma administração por semana por duas semanas e, em seguida, nenhuma administração por duas semanas).

O termo "cerca de" conforme aqui usado, se refere a um valor às vezes dentro de 10% do parâmetro subjacente (isto é, mais ou menos 10%), um valor às vezes dentro de 5% do parâmetro subjacente (isto é, mais ou menos 5%), um valor às vezes dentro de 2,5% do parâmetro subjacente (isto é, mais ou menos 2,5%), ou um valor às vezes dentro de 1% do parâmetro

subjacente (isto é, mais ou menos 1%), e, às vezes, se refere ao parâmetro sem nenhuma variação. Desse modo, um tempo de infusão de “cerca de duas horas” inclui um período de tempo de 1,8 a 2,2 horas (isto é, 10% de variação), ou um período de tempo de duas horas (isto é, nenhuma variação) em certas concretizações.

Em concretizações de administração, a composição frequentemente é infundida no indivíduo, frequentemente por infusão intravenosa. Outros tipos de infusão podem ser utilizados, tais como infusão subcutânea, infusão epidural, infusão arterial e infusão intraocular infusão, por exemplo.

Tipos múltiplos de aparelho para administração por infusão são conhecidos, tais como pelo uso de bombas implantáveis e bombas de infusão não-implantáveis portáteis ou não-portáteis. Múltiplos tipos de metodologia de infusão também são conhecidos, incluindo, mas não limitados a, infusão contínua, infusão intermitente ou infusão pulsátil (por exemplo, Patente dos Estados Unidos Nº 5.403.590). A infusão frequentemente é contínua durante a administração. O termo “contínuo”, conforme aqui usado, refere-se a uma administração substancialmente ininterrupta. Certas variáveis de infusão podem flutuar durante a administração, tais como, por exemplo, a taxa de fluxo pode flutuar e pode ser pulsada. Em algumas concretizações de infusão, a taxa de fluxo pode ser reduzida para substancialmente nenhum fluxo por um período de tempo uma ou mais vezes durante a administração enquanto o paciente está ligado ao aparelho de infusão.

Em certas concretizações, a severidade de um efeito adverso presente durante uma infusão de uma hora ou menos é reduzida. A severidade de um efeito adverso pode ser melhorada, facilitada, diminuída ou encurtada, ou prevenida, liquidada ou abolida por um método de administração aqui descrito. Um efeito adverso é qualquer um que pode ser causado por administração de um fármaco, incluindo, mas não limitado a, desordens gerais (por exemplo, vermelhidão, fadiga, sensação de frio, aperto no peito, febre), desordens de nutrição (por exemplo, anorexia), desordens do sistema nervoso (por exemplo, movimento involuntário, disgeusia, dor de cabeça, neuropatia sensorial), desordens de conteúdo de fluido (por exemplo, AST

elevada, proteinúria), desordens cardíacas (por exemplo, hipertensão), desordens respiratórias (por exemplo, tosse, coceira da garganta), desordens da pele (por exemplo, alopecia), desordens do sangue e linfa (por exemplo, trombocitopenia, anemia, leucopenia), e condições gastrintestinais (por exemplo, diarreia, náusea, vômito, estomatite). Em certas concretizações, o efeito adverso é uma tosse. A severidade pode ser caracterizada de acordo com um sistema de graduação (por exemplo, Graus 1 (brando), 2 (moderado) e 3 (severo)) conhecidos dos técnicos no assunto).

Também caracterizado é um método para administrar um composto, que compreende administrar uma composição contendo um composto de Fórmula I por infusão intravenosa contínua por mais de uma hora em um dia, em que a dose do composto é  $160 \text{ mg/m}^2$  ou maior, pelo que a severidade de um efeito adverso presente durante uma infusão de uma hora ou menos é reduzida.

Também é fornecido um método para estabilizar ou reduzir o tamanho de um tumor em um indivíduo, que compreende administrar ao indivíduo uma composição compreendendo um composto de Fórmula I por infusão por um período de tempo maior do que uma hora em um dia. O tumor pode estar em qualquer parte do indivíduo, e, em algumas concretizações, o tumor é selecionado a partir do grupo que consiste em tumor de cólon, tumor de reto, tumor de próstata, tumor de cabeça, tumor de pescoço, tumor neuroendócrino, tumor de mama, tumor de pulmão, tumor de fígado, tumor de osso, e tumor pancreático. O termo “estabilizar” um tumor, conforme aqui usado, se refere ao tamanho do tumor não aumentar substancialmente após o fármaco ser administrado ao indivíduo por um período de tempo (por exemplo, o tamanho do tumor não aumenta após um, dois ou três ciclos de administração do fármaco). A avaliação do tamanho do tumor é conhecida do técnico no assunto (por exemplo, tomografia, ultra-som, metodologias de calibre).

Também caracterizado é um método para administrar um composto, que compreende administrar a um indivíduo uma composição contendo um composto de Fórmula I por infusão por um período de tempo de cerca

de duas horas a cerca de seis horas em um dia, onde a composição é administrada uma vez ou duas vezes por semana a uma dosagem de  $160 \text{ mg/m}^2$  ou maior. Em certas concretizações, a dosagem é cerca de  $240 \text{ mg/m}^2$  ou maior, ou cerca de  $360 \text{ mg/m}^2$  ou maior. A composição pode ser administrada por um período de tempo de cerca de duas horas a cerca de quatro horas.

Também provido é um método para estabilizar ou reduzir o tamanho de um tumor em um indivíduo, que compreende administrar ao indivíduo uma composição compreendendo um composto de Fórmula I por infusão por um período de tempo de cerca de duas horas a cerca de seis horas em um dia, em que a composição é administrada uma vez ou duas vezes por semana a uma dosagem de  $160 \text{ mg/m}^2$  ou maior. Em certas concretizações, a dosagem é de cerca de  $240 \text{ mg/m}^2$  ou maior, ou cerca de  $360 \text{ mg/m}^2$  ou maior. A composição pode ser administrada por um período de tempo de cerca de duas horas a cerca de quatro horas.

Também provido é um método para administrar um composto a um indivíduo, o qual compreende administrar ao indivíduo por infusão uma composição contendo (i) um composto de Fórmula I, e (ii) uma substância que reduz a severidade de um efeito adverso que ocorre quando o composto é administrado por infusão por um período de tempo de menos do que uma hora em um dia. Em algumas concretizações, o efeito adverso é uma tosse, e a substância é selecionada a partir do grupo que consiste em codeína, dextrometorfan, teobromina e chocolate. Em certas concretizações, a administração da composição estabiliza ou reduz o tamanho de um tumor no indivíduo, onde o tumor pode ser um tumor de cólon, tumor de reto, tumor de próstata, tumor de cabeça, tumor de pescoço, tumor neuroendócrino, ou tumor pancreático.

Também provido aqui é um método para administrar um composto, o qual compreende administrar uma composição contendo um composto de Fórmula I por infusão intravenosa por cerca de vinte e quatro horas, uma vez em sete dias, em que a dose do composto é de cerca de  $160 \text{ mg/m}^2$  ou maior. Em algumas concretizações, a dose do composto é cerca

de 360 mg/m<sup>2</sup> ou maior; cerca de 540 mg/m<sup>2</sup> ou maior; cerca de 720 mg/m<sup>2</sup> ou maior; cerca de 1053 mg/m<sup>2</sup> ou maior; ou cerca de 1370 mg/m<sup>2</sup> ou maior. O composto pode ser administrado em um de mais ciclos, e um ciclo pode ser três semanas consecutivas nas quais o indivíduo é administrado com o composto, e uma semana na qual o indivíduo não é administrado com o composto, em certas concretizações. A infusão pode ser infusão contínua, e, em algumas concretizações, a infusão é por uma bomba portátil.

Também é fornecido é um método para estabilizar ou reduzir o tamanho de um tumor em um indivíduo, o qual compreende administrar ao indivíduo uma composição compreendendo um composto de Fórmula I por infusão intravenosa por cerca de vinte e quatro horas, uma vez em uma semana, em que a dose do composto é de cerca de 160 mg/m<sup>2</sup> ou maior. O tumor pode ser selecionado a partir do grupo que consiste em tumor de cólon, tumor de reto, tumor de próstata, tumor de cabeça, tumor de pescoço, tumor neuroendócrino, e tumor pancreático em certas concretizações. A dose do composto em algumas concretizações é cerca de 360 mg/m<sup>2</sup> ou maior; cerca de 540 mg/m<sup>2</sup> ou maior; cerca de 720 mg/m<sup>2</sup> ou maior; cerca de 1053 mg/m<sup>2</sup> ou maior; ou cerca de 1370 mg/m<sup>2</sup> ou maior. O composto pode ser administrado em um de mais ciclos, e um ciclo pode ser de três semanas consecutivas nas quais o indivíduo é administrado com o composto, e uma semana na qual o indivíduo não é administrado com o composto, em certas concretizações. A infusão pode ser infusão contínua, e, em algumas concretizações, a infusão é por uma bomba portátil.

Estas e outras concretizações são descritas daqui por diante nos Exemplos e nas Reivindicações.

#### Breve Descrição dos Desenhos

A Figura 1 mostra o composto de Fórmula I que exhibe comportamento farmacocinético linear no primeiro dia de dosagem com aumentos proporcionais na AUC com nível de dose.

A Figura 2 mostras características do grupo de pacientes incluídos em um estudo descrito na seção de Exemplos.

A Figura 3 mostra tumores sólidos tratados nos pacientes no

grupo descrito na Figura 2.

A Figura 4 mostra parâmetros farmacocinéticos médios para o Composto A.

5 A. A Figura 5 mostra evidência de atividade biológica do Composto

A Figura 6 mostra uma análise de amostras de sangue de rato e plasma coletadas no Dia 1 e no Dia 5 após cinco doses intravenosas diárias de Composto A.

10 A Figura 7 mostra experimentos *in vitro* nos quais sangue total humano foi infundido com concentrações de Composto A de 1, 5, 10, 25 e 50  $\mu\text{M}$ .

As Figuras 8, 9 e 10 mostram a capacidade de plasma fresco lavar o Composto A das células sanguíneas após uma, duas e quatro lavagens.

15 As Figuras 11, 12 e 13 mostram análises de Composto A no sangue humano de indivíduos de ensaio clínico. A ligação não parece ser saturável quando se compara os resultados do Dia 1 e Dia 5 (Figura 11), e a concentração de sangue total de Composto A foi aproximadamente dez vezes aquela da concentração de plasma no Dia 1 (ilustrada na Figura 12) e no  
20 Dia 5 (ilustrada na Figura 13).

#### Melhor(es) Modo(s) de Executar a Invenção

Os Exemplos descritos daqui por diante ilustram, mas não limitam a invenção.

#### Exemplo 1: Administração de Composto A com uma a duas horas de infusão

25 O composto de Fórmula I (Composto A), referido aqui como Composto A, é uma molécula pequena nova desenhada para realizar uma interação de proteína-rDNA que é crítica para células de câncer e, desse modo, induz apoptose. Pré-clinicamente, o Composto A demonstrou potência na supressão de crescimento de tumor de xenoinxerto com uma ampla  
30 janela terapêutica, e nenhuma resistência ao fármaco foi observada *in vitro*. A taxa de biossíntese de RNA ribossomal define o estado proliferativo das células, e este processo é altamente desregulado e aumentado em células

de câncer. A inibição indireta da biossíntese de rRNA através do alcance de vias de quinase à montante foi demonstrada com drogas, tais como bevacizumab, trastuzumab, imatinib e sunitinib. Em contraste, o Composto A inibe diretamente a biogênese aberrante de rRNA em células de câncer pelo rompimento de uma interação quádrupla proteína-rDNA essencial superexpressa em células de câncer (por exemplo, Pedido de Patente dos Estados Unidos Nº). 60/775.924, depositado em 22 de fevereiro de 2006, e outros pedidos de patente que incorporam o mesmo por referência. Derivado a partir do molde estrutural da classe de fármacos defluoroquinolona, o Composto A induz rapidamente apoptose seletiva em células malignas *in vitro*, e inibição de crescimento de tumor em modelos de xenoenxerto *in vivo*.

Os objetivos do estudo descrito aqui por diante são determinar a dose tolerada máxima (MTD) e as toxicidades de limitação de dose (DLTs), para estabelecer as farmacocinéticas (PKs), e para determinar a dose recomendada para desenvolvimento clínico adicional do Composto A.

### Métodos

Os pacientes elegíveis com tumores sólidos avançados ou linfomas cujos tumores tenham progredido, ou para os quais não existem terapias padrões, recebem o Composto A em coortes de doses sucessivas em: 10, 20, 40, 80 e 160 mg/m<sup>2</sup>. A dosagem é por uma ou duas horas de infusão intravenosa diariamente por cinco dias consecutivos repetidos em um ciclo de três semanas. A terapia é continuada até que o paciente mostre sinais de intolerância ao Composto A, ou evidência de avanço da doença. A resposta por RECIST é determinada após todos os 2 ciclos. A Figura 2 mostra características do grupo de pacientes que fazem parte do estudo, e a Figura 3 mostra os tumores sólidos tratados nos pacientes.

### Resultados

Vinte e um pacientes com tumores sólidos (3-8 pacientes por coorte) receberam o Composto A intravenoso, e as doses foram bem toleradas; nove eventos adversos de grau 3 foram reportados durante o estudo, mas nenhum destes estão, de fato, relacionados ao Composto A. Nenhuma resposta objetiva foi observada, mas três pacientes tinham tido durações de

estabilização da doença de mais do que quatro meses. O Composto A tem demonstrado linearidade em parâmetros de PK entre as coortes de dose, com uma meia-vida terminal de aproximadamente 10 horas após a primeira dose.

5 Nenhum evento adverso sério relacionado ao fármaco foi observado durante o estudo. Os eventos adversos (AEs) considerados pelos menos possivelmente relacionados ao fármaco foram reportados em todos os níveis de dose estudados, mas todos eram de severidade grau 1 ou 2. Alguns pacientes experimentaram tosse transitória de grau 1 com uma infusão  
10 de uma hora no nível de dose mais alto ( $160 \text{ mg/m}^2$ ) que desapareceu espontaneamente após o término da infusão. Quando o protocolo foi emendado para estender a duração da infusão para duas horas, a tosse desapareceu. Geralmente o Composto A foi muito bem tolerado, com nenhuma observação quanto às toxicidades de limitação de dose. Desde que a dose tolerada máxima (MTD) não tenha sido ainda definida com esta dose mais alta,  
15 o protocolo foi corrigido para permitir incrementos a níveis acima de  $160 \text{ mg/m}^2$ .

O Composto A exibe comportamento farmacocinético linear no dia 1 de dosagem, com aumentos proporcionais na AUC com nível de dose  
20 (Figura 1). A meia-vida plasmática permaneceu consistente a aproximadamente 10 horas no dia 1 através de todos os níveis de dose (Figura 4). A extensão da duração da infusão para 2 horas no nível de dose de  $160 \text{ mg/m}^2$  diminuiu a concentração plasmática máxima ( $C_{\text{max}}$ ) conforme esperado, mas a AUC permaneceu linear, aumentando em proporção com o nível de dose.

25 Seis pacientes apresentaram doença estável (SD) na avaliação da doença após dois ciclos de tratamento, e três destes tiveram estabilização de doença por pelo menos 4 meses. A duração média da estabilização de doença para estes pacientes é 14 semanas, o que está dentro de uma faixa de 9 a 24 semanas (Figura 5).

### 30 Conclusões

O Composto A não mostrou nenhuma toxicidade relacionada ao fármaco, e tem PKs prognosticáveis. Nenhuma DLT tinha sido ainda obser-

vada no nível de dose mais alto do protocolo, e a MTD permanece a ser definida neste estudo de fase I. A inclusão de pacientes adicionais com um incremento de dose expandido está em andamento. O Composto A é bem tolerado, com nenhum registro de eventos adversos sérios considerado relacionado ao fármaco. As experiências adversas reportadas até aqui foram de grau brando a moderado em severidade. Uma tosse transitória de grau 1 foi observada com a infusão de uma hora no nível de dose mais alto de 160 mg/m<sup>2</sup>. Esta tosse desaparece espontaneamente após o término da infusão, e não tinha administração de dose limitada quando a duração da infusão é estendida para 2 horas. A dose tolerada máxima (MTD) não tinha sido definida, e o protocolo foi corrigido para permitir incrementos de dose continuados a níveis acima de 160 mg/m<sup>2</sup>. Doença Estável (SD) foi observada em seis pacientes quando avaliada após 2 ciclos, com o período mais longo de doença estável até 24 semanas. Os parâmetros farmacocinéticos do dia 1 são lineares e prognosticáveis em todos os níveis de dose estudados.

#### Exemplo 2: Administração de Composto A com seis horas de infusão

O Composto A é desenhado para inibir síntese de RNA ribossomal superexpressa em células de câncer por rompimento de um complexo quadruplex de proteína-rDNA essencial induzindo, desse modo, apoptose seletiva. Um ensaio clínico de fase I para o Composto A foi realizado para determinar as toxicidades limitantes de dose (DLTs), dose tolerada máxima (MTD), e farmacocinéticas (PK) deste agente com administração por infusão por cerca de seis horas por dia.

#### Métodos

Pacientes elegíveis com tumores sólidos avançados receberam o Composto A em grupos de dose sucessivos em: 10, 20, 40, 80, 160, 240, 360 e 480 mg/m<sup>2</sup>. O fármaco é administrado por infusão intravenosa diária nos primeiros cinco dias consecutivos de um ciclo de três semanas, e a duração da infusão variou de uma hora a seis horas. A resposta por RECIST é determinada após todos os 2 ciclos.

#### Resultados

Quarenta e dois pacientes (M/F:25/17; idade média 69, intervalo

44-83) com câncer coloretal (9), câncer de próstata (7), câncer de pulmão (5), câncer pancreático (5), câncer de cabeça e pescoço (3), câncer renal (2), e outros (11), foram tratados com Composto A intravenoso para uma média de 2 ciclos (intervalo: 1-26). Os atributos dos pacientes são descritos em maiores detalhes na seguinte Tabela 1.

Tabela 1. Características do Paciente

Idade - média (intervalo)	69 (44-83)
Sexo	
Masculino	25
Feminino	17
Estado de Desempenho de Karnofsky	
100%	10
90%	19
80%	12
70%	1
Tipos de Tumor	
Coloretal	9
Próstata	7
Pulmão	5
Pâncreas	5
Cabeça e Pescoço	3
Renal	2
Outros	11
Terapias anteriores – média (faixa)	3 (1-7)

Um paciente permaneceu em estudo durante um ano e meio, e atualmente continua em tratamento. A duração do tratamento para pacientes do estudo é apresentada na seguinte Tabela 2.

Tabela 2. Duração do Tratamento para Pacientes do Estudo

Composto A (CX-3543) Nível de Dose (mg/m <sup>2</sup> )	Número Total de Pacientes no Grupo	Número Total de Ciclos na coorte	intervalo no Número de Ciclos Administrados	Número de Pacientes com DLT
10	3	11	2 – 6	0
20	4	8	1 – 3	0
40	3	32	2 – 26 <sup>a</sup>	0
80	3	15	1 – 12 <sup>b</sup>	0
160	8	16	1 – 6	0
240	3	6	2	0
360 <sup>c</sup>	14	27	1 – 2	1
480	4	6	1 – 2	2

<sup>a</sup>Incluindo um paciente que teve a dose aumentada internamente para 240 mg/m<sup>2</sup>. Este paciente permanece no estudo a 240 mg/m<sup>2</sup>.

<sup>b</sup>Incluindo um paciente que teve a dose aumentada internamente para dose a 160 mg/m<sup>2</sup>.

<sup>c</sup>Este nível de dose foi definido como a MTD.

Nenhum evento adverso sério relacionado ao fármaco (SAEs) foi encontrado. DLTs de tosse relacionada à infusão, dispnéia sem uma diminuição na saturação de O<sub>2</sub>, câimbras musculares e dor de cabeça foram identificados em 480 mg/m<sup>2</sup>. Um paciente recebendo 360 mg/m<sup>2</sup> foi descontinuado devido a hipertensão transitória associada à infusão. Estas toxicidades foram totalmente reversíveis após atraso ou interrupção da infusão. A MTD foi determinada para ser 360 mg/m<sup>2</sup>. Outros eventos adversos relacionados ao fármaco eram de intensidade branda a moderada. Uma listagem de eventos adversos observados em pelo menos dois pacientes, e que são considerados pelo menos possivelmente relacionados ao Composto A, é apresentada na seguinte Tabela 3.

Quatro pacientes tinham doença estável por mais do que quatro meses e um paciente, que havia experimentado estabilização de doença por mais do que um ano, está atualmente continuando o estudo. Em particular,

(a) no nível de dose  $10 \text{ mg/m}^2$ , um paciente com câncer de próstata tinha doença estável por seis ciclos; (b) no nível de dose  $160 \text{ mg/m}^2$ , um paciente com lipossarcoma tinha doença estável por seis ciclos; (c) no nível de dose  $160 \text{ mg/m}^2$ , um paciente com câncer anorectal (incremento de dose interna a partir do nível de dose  $80 \text{ mg/m}^2$ ) tinha doença estável por doze ciclos; e (d) no nível de dose  $240 \text{ mg/m}^2$ , um paciente com câncer de célula da ilhota neuroendócrina do pâncreas (incremento de dose interna a partir de nível de dose  $40 \text{ mg/m}^2$ ) permanece em estudo após completar 26 ciclos de Composto A.

O Composto A demonstrou uma meia-vida terminal plasmática aumentada nos níveis de dose mais altos, e isto foi agora caracterizado como devido a um efeito de “reservatório” da ligação reversível do Composto A e, em seguida, sendo gradualmente liberado das células sanguíneas. Especificamente, a meia-vida terminal plasmática do Composto A foi observada aumentar com dosagem repetida e com cada incremento de nível de dose, mas sem acúmulo significativo na concentração plasmática do Composto A. O procedimento de amostragem farmacocinética foi corrigido para coletar espécimes de sangue total e plasma para análise em cada ponto de tempo, e o Composto A foi observado se ligar reversivelmente às células sanguíneas. A análise determinou que a concentração do Composto A no sangue total é quase dez vezes aquela da concentração no plasma. A ligação reversível e subsequente liberação lenta do Composto A das células do sangue gera um efeito de “reservatório” para estender a meia-vida terminal plasmática do Composto A. Detalhes adicionais destas observações são descritos em um Exemplo que se segue. Esta propriedade farmacocinética permite consideração de uma tabela de dosagem menos frequente, e um estudo de fase I de administração intravenosa semanalmente de Composto A está sendo implementado.

#### Conclusões

O Composto A administrado como uma infusão de seis horas por cinco dias consecutivos de um ciclo de três semanas é bem tolerado, e tem mostrado estabilização de doença em vários pacientes incluídos em um

estudo de fase I. A MTD para o Composto A foi identificada como 360 mg/m<sup>2</sup>, com tosse reversível, dispnéia e dor de cabeça como DLTs na dose de cessamento de 480 mg/m<sup>2</sup>. O Composto A é bem tolerado sem nenhum SAE relacionado ao fármaco, e outros eventos adversos foram de intensidade brandas a moderadas. Quatro pacientes mostraram estabilização durável da doença de 4 meses ou mais, e um destes pacientes continua no estudo após mais do que um ano e meio. A análise farmacocinética mostrou que o Composto A tem uma meia-vida terminal plasmática prolongada devido a ligação reversível às células do sangue. Isto permite consideração de um esquema de dosagem menos frequente, e um estudo de fase I de administração intravenosa semanalmente do Composto A está sendo implementado.

5 Tabela 3 – Eventos Adversos Considerados Pelo Menos Possivelmente Relacionados ao Composto A (1ª parte)

10

Nível de Dose #Pacientes listados	10-80 mg/m <sup>2</sup>		160 mg/m <sup>2</sup>		240 mg/m <sup>2</sup>	
	N=13		N=8		N=3	
Evento Adverso <sup>a</sup>	Graus	Grau	Graus	Grau	Graus	Grau
	1/2	3	1/2	3	1/2	3
Anemia	2	-	-	1	1	-
Trombocitopenia	1	-	-	-	-	-
Diarréia	2	-	2	-	-	-
Náusea	2	-	2	-	1	-
Estomatite	1	-	1	-	-	-
Vômito	1	-	1	-	1	-
Desconforto no peito	-	-	2	-	1	-
Dor no peito	-	-	1	-	1	-
Calafrio	1	-	1	-	-	-
Fadiga	4	1	1	-	1	-
Febre	2	-	2	-	-	-
Creatinina aumentada	-	-	-	-	-	-
Anorexia	5	-	-	-	1	-
Espasmos musculares	-	-	-	-	1	-

Nível de Dose #Pacientes listados	10-80 mg/m <sup>2</sup>		160 mg/m <sup>2</sup>		240 mg/m <sup>2</sup>	
	N=13		N=8		N=3	
Evento Adverso <sup>a</sup>	Graus	Grau	Graus	Grau	Graus	Grau
	1/2	3	1/2	3	1/2	3
Dor na extremidade	-	-	-	-	-	-
Disgeusia	1	-	-	-	1	-
Discenisia	1	-	1	-	-	-
Dor de cabeça	1	-	1	-	-	-
Tosse	1	-	5	-	3	-
Dispneia	-	-	-	-	1	-
Irritação da garganta	-	-	2	-	-	-
Hipertensão	-	-	1	-	-	-

Tabela 3 (2ª parte)

Nível de Dose #Pacientes listados	360 mg/m <sup>2</sup>		480 mg/m <sup>2</sup>	
	N=14		N=4	
Evento Adverso <sup>a</sup>	Graus 1/2	Grau 3	Graus 1/2	Grau 3
	Anemia	2	-	1
Trombocitopenia	1	-	-	1
Diarréia	1	-	1	-
Náusea	5	-	-	-
Estomatite	-	-	-	-
Vômito	2	-	1	-
Desconforto no peito	1	-	-	-
Dor no peito	-	-	-	-
Calafrio	-	-	-	-
Fadiga	7	-	-	1
Febre	1	-	1	-
Creatinina aumentada	1	-	1	-
Anorexia	1	-	1	-

Nível de Dose #Pacientes listados	360 mg/m <sup>2</sup>		480 mg/m <sup>2</sup>	
	N=14		N=4	
Evento Adverso <sup>a</sup>	Graus 1/2	Grau 3	Graus 1/2	Grau 3
Espasmos musculares	-	1 <sup>b</sup>	1	1
Dor na extremidade	2	1 <sup>b</sup>	-	-
Disgeusia	-	-	-	-
Discenisia	-	-	-	-
Dor de cabeça	5	1 <sup>b</sup>	1	1
Tosse	9	-	2	1
Dispnéia	-	-	1	1
Irritação da garganta	-	-	-	-
Hipertensão	3 <sup>b</sup>	-	1	-

Nenhum evento adverso de grau 4 foi reportado.

<sup>a</sup>Os eventos adversos listados foram reportados em dois ou mais pacientes tirados de todos os níveis de dose.

<sup>b</sup>Eventos adversos reportados por um paciente que teve a dose reduzida de 480 mg/m<sup>2</sup>.

### Exemplo 3: Composto A interage com células do sangue

As análises farmacocinéticas de amostras de plasma coletadas no Dia 1 e no Dia 5 de dosagem para cada paciente foram realizadas em bateladas coortes durante a condução do estudo de fase I do Composto A em tumores sólidos refratários e linfomas (Protocolo C3-05-001). Estas análises revelaram que a meia-vida terminal plasmática do Composto A pareceu ser prolongada no Dia 5 quando comparada com Dia 1, e a meia-vida também tinha a tendência de ser prolongada com cada incremento de nível de dose. A saturação de eliminação foi uma causa improvável da meia-vida prolongada porque não houve acúmulo aparente de fármaco no plasma. Além disso, enquanto é sabido que o Composto A é eliminado inalterado na urina, a depuração urinária do fármaco calculada a partir de uma coleta de urina quantitativa de 12 horas revelou uma taxa de depuração em 10% da taxa de filtração glomerular.

Estas observações suportam a ligação às células do sangue pelo Composto A como a razão para a meia-vida terminal plasmática prolongada. Para investigar esta possibilidade, amostras de sangue e plasma foram coletadas de ratos no Dia 1 e no Dia 5, e analisadas seguindo cinco doses intravenosas diárias de Composto A. O resultado desta análise é ilustrado na Figura 6. Este estudo revelou que a concentração do Composto A alcançada em no sangue total foi aproximadamente dez vezes aquela alcançada no plasma em ambos os Dias 1 e 5, confirmando a ligação às células do sangue

Para testar se esta ligação também ocorre com células de sangue humanas, um experimento in vitro foi conduzido com sangue total humano infundido com concentrações de Composto A de 1, 5, 10, 25 e 50  $\mu\text{M}$ . Esta análise revelou uma ligação dependente da concentração de Composto A sanguíneas humanas que não era saturável, mesmo em 50  $\mu\text{M}$ . Os resultados da análise de sangue total e plasma são ilustrados na Figura 7. O desempenho da ligação foi estudado pela tentativa de “lavar” o fármaco ligado com plasma fresco. Este estudo mostrou que a ligação é facilmente reversível, com o fármaco no plasma sendo substituído a partir do “reservatório” de fármaco ligado às células do sangue. Esta ligação reversível às células do sangue é a razão da meia-vida terminal plasmática prolongada observada. A capacidade do plasma fresco lavar o Composto A de células do sangue após uma, duas e quatro lavagens é ilustrada nas Figuras 8, 9, e 10, respectivamente.

O procedimento de amostragem farmacocinética no ensaio clínico de fase I foi corrigido para permitir que o sangue total e o plasma fossem coletados dos pacientes do estudo. Quando estas amostras foram analisadas, a ligação do Composto A às células do sangue foi novamente evidente. Esta ligação não pareceu ser saturável quando comparada aos resultados do Dia 1 e Dia 5 (ilustrados na Figura 11), e uma vez novamente, a concentração do Composto A no sangue total foi aproximadamente dez vezes aquela concentração no plasma no Dia 1 (ilustrado na Figura 12), e no Dia 5 (ilustrado na Figura 13).

#### Exemplo 4: Administração do Composto A uma vez por semana

Os pacientes receberão sua dose designada do fármaco do estudo administrado como uma infusão intravenosa de 24 horas uma vez semanalmente por 3 semanas, seguido por uma semana sem terapia. Os pacientes que completaram com sucesso um ciclo de tratamento de 4 semanas (28 dias) sem evidência de toxicidade relacionada ao tratamento significativa ou doença progressiva continuarão a receber tratamento.

Quando usada na clínica, a dose apropriada para o paciente é diluída com uma quantidade igual de solução 5% de dextrose aquosa em água para injeção arredondada para o mais próximo de 25 mL antes da administração via infusão intravenosa acima de 24 horas. A administração inicial de 24 horas do fármaco do estudo (Ciclo 1, Dia 1) ocorrerá na clínica com capacidades para observação do paciente durante a noite e coleta de amostra de PK. A admissão de paciente interno (<24 horas), ou fornecimento de um centro de pesquisa de apoio durante a noite, será necessário para observação e coleta de espécime durante a primeira administração do fármaco de estudo. Bombas de infusão portáteis serão usadas para administração do fármaco de estudo ao paciente externo subsequente ao tratamento do Ciclo 1 Dia 1. O suporte secundário para a manutenção das bombas de infusão portáteis e infusão na residência podem ser necessários. Todas as infusões do fármaco de estudo serão administradas por apoio local medicamente qualificado sob a supervisão de um Investigador em uma Instituição listada na Form FDA 1572.

As etapas de incremento de dose neste estudo serão baseadas na observação de toxicidade clínica. Para minimizar o número de pacientes que podem ser tratados em níveis sub-terapêuticos, o desenho do estudo incluirá um período de incremento de dose para um único paciente para os primeiros 3 níveis de dose mais baixos (isto é, em 360, 540 e 810 mg/m<sup>2</sup>). Se o paciente não experimentar toxicidade de Grau  $\geq 2$  (de acordo com NCI-CTCAE versão 3.0) durante o período de incremento de dose de um único paciente, em seguida paciente seguinte será tratado no próximo nível de dose mais alto do esquema de incremento de dose. Se, contudo, o paciente

experimental toxicidade de Grau  $\geq 2$  durante este período, então a corte será expandida para incluir 3 pacientes, e todo o incremento de dose subsequente será em incrementos de 30% seguindo o esquema de incremento de dose padrão 3+3 até que a MTD é determinada.

5 Um esquema de incremento de dose estimado após uma abordagem de Nível 1: Nível 2: Nível 3: Nível 4: Nível 5 será implementado com os seguintes Níveis: 360 mg/m<sup>2</sup> uma vez semanalmente x 3; uma semana de repouso 540 mg/m<sup>2</sup> uma vez semanalmente x 3; uma semana de repouso 720 mg/m<sup>2</sup> uma vez semanalmente x 3; uma semana de repouso 1053  
10 mg/m<sup>2</sup> uma vez semanalmente x 3; uma semana de repouso 1370 mg/m<sup>2</sup> uma vez semanalmente x 3; uma semana de repouso. Se a dose de cessamento não é alcançada na corte de 1370 mg/m<sup>2</sup>, então os incrementos de dose podem continuar em incrementos de 30% da dose. Durante o período de incremento de dose de um único paciente, se o paciente não desenvolve  
15 toxicidade relacionada ao fármaco CTCAE Grau 2 ou maior após Dia 15 no estudo, então o próximo paciente pode ser incluído no próximo Nível de dose mais alto. Durante a porção de incremento de dose 3 + 3, o primeiro paciente incluído naquele Nível de dose deve completar o Dia 15 sem DLTs observadas antes de um segundo paciente e um terceiro paciente serem  
20 colocados para receber tratamento naquele grupo de uma semana à parte. Se nenhum paciente no grupo experimental uma Toxicidade de Limitação de Dose (DLT) após tratamento do Dia 15 para o paciente final no grupo, então um incremento de dose ao próximo grupo mais alto pode proceder.

Se uma DLT é observada em 1 de 3 pacientes em um dado Nível  
25 de dose, então até 3 pacientes adicionais serão incluídas (isto é, para um total de seis pacientes) e tratados naquele nível de dose. Se somente 1 de 6 pacientes em qualquer corte expandida tem uma DLT, então a dose será aumentada para o próximo Nível de dose mais alto. Se 2 pacientes de 6 naquele Nível de dose têm DLTs, então a dose será diminuída para o Nível de  
30 dose próximo, e até 3 pacientes adicionais podem ser incluídos se aquele Nível de dose inferior tiver menos do que seis pacientes. De acordo como discernimento dos Investigadores e Patrocinador, a dose incrementada sele-

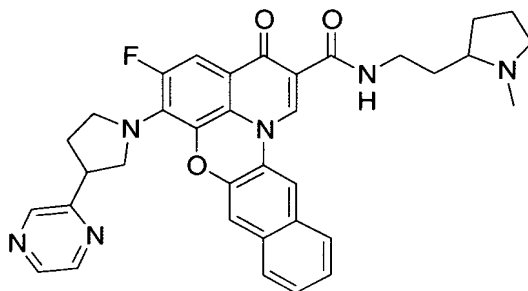
cionada pode ser menor do que o próximo Nível de dose mais alto na sequência. Se 2 pacientes dos seis naquele Nível de dose têm DLTs, então a dose será diminuída para o Nível de dose anterior, e até 3 pacientes adicionais podem ser incluídos se aquele Nível de dose inferior tiver menos do que 5 6 pacientes. A Dose Tolerada Máxima (MTD) é definida como o Nível mais alto onde menos do que 2 de 6 pacientes têm DLTs. Uma vez que uma MTD tenha sido estabelecida, até 10 pacientes adicionais serão incluídos no Nível de MTD para confirmação de segurança, farmacocinética, e para avaliar os parâmetros farmacocinéticos adicionais. Os pacientes que experimentaram 10 uma DLT em qualquer Nível de dose não receberão doses naquele Nível, mas pode ser oferecida a opção de continuar doses no próximo Nível mais baixo se esta for considerada segura pelo Investigador e pelo Patrocinador.

Se considerada segura e apropriada, a dose pode ser incrementada em um paciente até o Nível de dose imediatamente abaixo do Nível de 15 dose seguro mais alto atual, ou à MTD, contanto que o paciente tenha tolerado pelo menos quatro ciclos de fármaco de teste em seu Nível de dose designado. Se esta dose mais alta for subsequentemente considerada intolerável, então ao paciente pode ser oferecida a opção de retomar doses em seu Nível de dose anteriormente designado.

#### 20 Exemplo 5: Exemplos de Concretizações

Fornecidos daqui por diante estão Exemplos não-limitativos de concretizações da invenção.

1. Um método para administrar um composto a um indivíduo, que compreende administrar ao indivíduo uma composição contendo um 25 composto de Fórmula I



Fórmula I,

por infusão por um período de tempo de acima de uma hora em um dia.

2. O método do aspecto 1, em que o composto está em uma dose de 160 mg/m<sup>2</sup> ou maior.
3. O método do aspecto 1, em que a composição é administrada por um período de tempo de acima de uma hora.
- 5 4. O método do aspecto 1, em que a composição é administrada por um período de tempo de acima de uma hora e menos do que cerca de seis horas.
- 10 5. O método do aspecto 1, em que a composição é administrada por um período de tempo de acima de uma hora e menos do que cerca de quatro horas.
6. O método do aspecto 1, em que a composição é administrada por um período de tempo de cerca de duas horas.
7. O método do aspecto 1, em que a composição é administrada por um período de tempo de duas horas.
- 15 8. O método do aspecto 1, em que a composição é administrada por um período de tempo de cerca de cinco a cerca de sete horas.
9. O método do aspecto 1, em que a composição é administrada por um período de tempo de cerca de seis horas.
- 20 10. O método do aspecto 1, em que a composição é administrada por um período de tempo de cerca de três horas a cerca de cinco horas.
11. O método do aspecto 1, em que a composição é administrada por um período de tempo de cerca de quatro horas.
12. O método do aspecto 1, em que a composição é administrada por um período de tempo de cerca de 22 a cerca de 26 horas.
- 25 13. O método do aspecto 1, em que a composição é administrada por um período de tempo de cerca de 24 horas.
14. O método do aspecto 1, em que a composição é administrada uma vez todo dia por cinco dias.
- 30 15. O método do aspecto 14, em que a composição é administrada em um ciclo de três semanas.
16. O método de qualquer um dos aspectos anteriores, pelo qual a severidade de um efeito adverso presente durante uma infusão de uma

hora ou menos é reduzida.

17. O método do aspecto 16, em que o efeito adverso é uma tosse.

5 18. O método do aspecto 1, em que a infusão é infusão intravenosa.

19. Um método para administrar um composto, o qual compreende administrar uma composição contendo um composto de Fórmula I por infusão intravenosa contínua acima de uma hora em um dia, em que a dose do composto é  $160 \text{ mg/m}^2$  ou maior, pelo qual a severidade de um efeito adverso presente durante uma infusão de uma hora ou menos é reduzida.

20. Um método para estabilizar ou reduzir o tamanho de um tumor em um indivíduo, o qual compreende administrar ao indivíduo uma composição compreendendo um composto de Fórmula I por infusão por um período de tempo de acima de uma hora em um dia.

15 21. O método do aspecto 20, em que o tumor é selecionado a partir do grupo consistindo em tumor de cólon, tumor de reto, tumor de próstata, tumor de cabeça, tumor de pescoço, tumor neuroendócrino e tumor pancreático.

20 22. Um método para administrar um composto, que compreende administrar a um indivíduo uma composição contendo um composto de Fórmula I por infusão por um período de tempo de cerca de duas horas a cerca de seis horas em um dia, em que a composição é administrada uma vez ou duas vezes por semana a uma dosagem de  $160 \text{ mg/m}^2$  ou maior.

25 23. O método do aspecto 22, em que a dosagem é cerca de  $240 \text{ mg/m}^2$  ou maior.

24. O método do aspecto 22, em que a dosagem é cerca de  $360 \text{ mg/m}^2$  ou maior.

30 25. O método do aspecto 22, em que a composição é administrada por um período de tempo de cerca de duas horas a cerca de quatro horas.

26. O método do aspecto 22, em que a composição é administrada uma vez por semana.

27. O método do aspecto 22, em que a composição é administrada duas vezes por semana.

28. Um método para estabilizar ou reduzir o tamanho de um tumor em um indivíduo, que compreende administrar ao indivíduo uma composição compreendendo um composto de Fórmula I por infusão por um período de tempo de cerca de duas horas a cerca de seis horas em um dia, em que a composição é administrada uma vez ou duas vezes por semana a uma dosagem de  $160 \text{ mg/m}^2$  ou maior.

29. O método do aspecto 28, em que a dosagem é cerca de  $240 \text{ mg/m}^2$  ou maior.

30. O método do aspecto 28, em que a dosagem é cerca de  $360 \text{ mg/m}^2$  ou maior.

31. O método do aspecto 28, em que a composição é administrada por um período de tempo de cerca de duas horas a cerca de quatro horas.

32. O método do aspecto 28, em que o tumor é selecionado a partir do grupo consistindo em tumor de cólon, tumor de reto, tumor de próstata, tumor de cabeça, tumor de pescoço, tumor neuroendócrino e tumor pancreático.

33. O método do aspecto 28, em que a composição é administrada uma vez por semana.

34. O método do aspecto 28, em que a composição é administrada duas vezes por semana.

35. Um método para administrar um composto a um indivíduo, que compreende administrar ao indivíduo por infusão uma composição contendo (i) um composto de Fórmula I e (ii) uma substância que reduz a severidade de um efeito adverso que ocorre quando o composto é administrado por infusão por um período de tempo de menos do que uma hora em um dia.

36. O método do aspecto 35, em que a infusão é por um período de tempo de mais de uma hora em um dia.

37. O método do aspecto 35, em que o composto de Fórmula I é em uma dose de  $160 \text{ mg/m}^2$  ou maior.

38. O método do aspecto 35, em que a dosagem do composto de Fórmula I é cerca de 240 mg/m<sup>2</sup> ou maior.

39. O método do aspecto 35, em que a dosagem do composto de Fórmula I é cerca de 360 mg/m<sup>2</sup> ou maior.

5 40. O método do aspecto 35, em que a composição é administrada por um período de tempo acima de uma hora e menos do que cerca de seis horas.

41. O método do aspecto 35, em que a composição é administrada por um período de tempo de cerca de 22 horas a cerca de 26 horas.

10 42. O método do aspecto 35, em que a composição é administrada por um período de tempo de cerca de 24 horas.

43. O método do aspecto 35, em que a composição é administrada uma vez todo dia por cinco dias.

15 44. O método do aspecto 43, em que a composição é administrada em um ciclo de três semanas.

45. O método do aspecto 35, em que o efeito adverso é uma tosse.

20 46. O método do aspecto 45, em que a substância é selecionada a partir do grupo consistindo em codeína, dextrometorfan, teobromina e chocolate.

47. O método do aspecto 45, em que a substância é codeína.

48. O método do aspecto 35, em que a administração da composição estabiliza ou reduz o tamanho de um tumor no indivíduo.

25 49. O método do aspecto 48, em que o tumor é selecionado a partir do grupo consistindo em tumor de cólon, tumor de reto, tumor de próstata, tumor de cabeça, tumor de pescoço, tumor neuroendócrino e tumor pancreático.

50. O método do aspecto 35, em que a infusão é infusão intravenosa.

30 51. O método de qualquer um dos aspectos precedentes, em que a infusão é infusão contínua.

52. Um método para administrar um composto, que compreende

administrar uma composição contendo um composto de Fórmula I por infusão intravenosa por cerca de vinte e quatro horas, uma vez em sete dias, em que a dose do composto é cerca de 160 mg/m<sup>2</sup> ou maior.

53. O método da concretização 52, em que a dose do composto  
5 é cerca de 360 mg/m<sup>2</sup> ou maior.

54. O método da concretização 52, em que a dose do composto é cerca de 540 mg/m<sup>2</sup> ou maior.

55. O método da concretização 52, em que a dose do composto é cerca de 720 mg/m<sup>2</sup> ou maior.

10 56. O método da concretização 52, em que a dose do composto é cerca de 1053 mg/m<sup>2</sup> ou maior.

57. O método da concretização 52, em que a dose do composto é cerca de 1370 mg/m<sup>2</sup> ou maior.

15 58. O método de qualquer uma das concretizações 52-57, em que o composto é administrado em um de mais ciclos.

59. O método da concretização 58, em que um ciclo é três semanas consecutivas nas quais o indivíduo é administrado com o composto e uma semana na qual o indivíduo não é administrado com o composto.

20 60. O método de qualquer uma das concretizações 52-59, em que a infusão é infusão contínua.

61. O método de qualquer uma das concretizações 52-60, em que a infusão é por uma bomba portátil.

25 62. Um método para estabilizar ou reduzir o tamanho de um tumor em um indivíduo, que compreende administrar ao indivíduo uma composição compreendendo um composto de Fórmula I por infusão intravenosa por cerca de vinte e quatro horas, uma vez em uma semana, em que a dose do composto é cerca de 160 mg/m<sup>2</sup> ou maior.

30 63. O método da concretização 62, em que o tumor é selecionado a partir do grupo consistindo em tumor de cólon, tumor de reto, tumor de próstata, tumor de cabeça, tumor de pescoço, tumor neuroendócrino e tumor pancreático.

64. O método da concretização 62, em que a dose do composto

é cerca de 360 mg/m<sup>2</sup> ou maior.

65. O método da concretização 62, em que a dose do composto é cerca de 540 mg/m<sup>2</sup> ou maior.

5 66. O método da concretização 62, em que a dose do composto é cerca de 720 mg/m<sup>2</sup> ou maior.

67. O método da concretização 62, em que a dose do composto é cerca de 1053 mg/m<sup>2</sup> ou maior.

68. O método da concretização 62, em que a dose do composto é cerca de 1370 mg/m<sup>2</sup> ou maior.

10 69. O método de qualquer uma das concretizações 62-68, em que o composto é administrado em um de mais ciclos.

70. O método da concretização 69, em que um ciclo são três semanas consecutivas nas quais o indivíduo é administrado com o composto e uma semana na qual o indivíduo não é administrado com o composto.

15 71. O método de qualquer uma das concretizações 62-70, em que a infusão é infusão contínua.

72. O método de qualquer uma das concretizações 62-71, em que a infusão é por uma bomba portátil.

20 A totalidade de cada patente, pedido de patente, publicação e documento aqui referenciado é incorporada por referência. A citação das patentes, pedidos de patente, publicações e documentos acima não é uma admissão que qualquer dos precedentes é pertinente à técnica anterior, nem que ela constitui qualquer admissão aos conteúdos ou data destas publicações ou documentos.

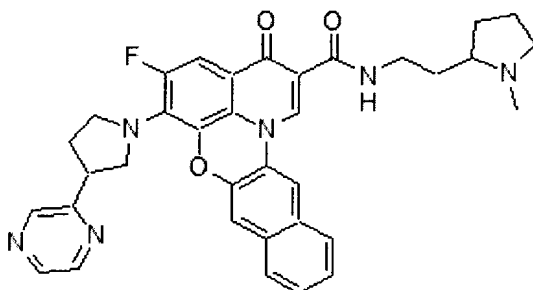
25 Modificações podem ser feitas aos precedentes sem fugir dos aspectos básicos da invenção. Embora a invenção tenha sido descrita em detalhe substancial com referência a uma ou mais das concretizações específicas, aqueles técnicos no assunto reconhecerão que mudanças podem ser feitas nas concretizações especificamente descritas neste pedido, e ainda  
30 estas modificações e aperfeiçoamentos estão dentro do escopo e espírito da invenção. A invenção ilustrativamente descrita aqui pode ser praticada adequadamente na ausência de qualquer elemento(s) não especificamente re-

velado(s) aqui. Desse modo, por exemplo, em cada caso aqui qualquer um dos termos “compreendendo”, “consistindo essencialmente em”, e “consistindo em” pode ser substituído por qualquer dos outros dois termos. Desse modo, os termos e expressões que foram empregados são usados como

5 termos de descrição, e não de limitação, equivalentes das características mostradas e descritas, ou porções destas não são excluídas, e é reconhecido que várias modificações são possíveis dentro do escopo da invenção. As concretizações da invenção são descritas na seguinte reivindicação.

## REIVINDICAÇÕES

1. Método para administração de um composto a um indivíduo, que compreende administrar ao indivíduo uma composição contendo um composto de Fórmula I



Fórmula I,

5 por infusão por um período de tempo de mais do que uma hora em um dia.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é em uma dose de 160 mg/m<sup>2</sup>, ou maior.

3. Método de acordo com a reivindicação 1, em que a composição é administrada por um período de tempo de mais do que uma hora, e menos do que cerca de seis horas.

4. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que a composição é administrada por um período de tempo de cerca de cinco a cerca de sete horas.

15 5. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que a composição é administrada por um período de tempo de cerca de três horas a cerca de cinco horas.

6. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que a composição é administrada por um período de tempo de cerca de 22 a cerca de 20 26 horas.

7. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que a composição é administrada uma vez todo dia por cinco dias.

8. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, pelo qual a severidade de um efeito adverso presente durante 25 uma infusão de uma hora ou menos é reduzida.

9. Método para estabilização ou redução do tamanho de um tu-

mor em um indivíduo, que compreende administração ao indivíduo de uma composição compreendendo um composto de Fórmula I por infusão por um período de tempo de mais do que uma hora em um dia.

5 10. Método de acordo com a reivindicação 9, em que o tumor é selecionado a partir do grupo consistindo de tumor do cólon, tumor do reto, tumor da próstata, tumor da cabeça, tumor do pescoço, tumor neuroendócrino e tumor pancreático.

11. Método de acordo com a reivindicação 9, em que a dosagem é cerca de  $240 \text{ mg/m}^2$ , ou maior.

10 12. Método de acordo com a reivindicação 9, em que a dosagem é cerca de  $360 \text{ mg/m}^2$ , ou maior.

13. Método para administração de um composto a um indivíduo, que compreende administração ao indivíduo por infusão de uma composição contendo (i) um composto de Fórmula I, e (ii) uma substância que reduz a severidade de um efeito adverso que ocorre quando o composto é administrado por infusão por um período de tempo de menos do que uma hora em um dia.

14. Método de acordo com a reivindicação 13, em que a infusão é por um período de tempo de mais do que uma hora em um dia.

20 15. Método de acordo com a reivindicação 13, em que o composto de Fórmula I está em uma dose de  $160 \text{ mg/m}^2$ , ou maior.

16. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 15, em que a dosagem do composto de Fórmula I é cerca de  $360 \text{ mg/m}^2$ , ou maior.

25 17. Método de acordo com a reivindicação 16, em que a composição é administrada por um período de tempo de mais do que uma hora, e menos do que cerca de seis horas.

18. Método de acordo com a reivindicação 16, em que a composição é administrada por um período de tempo de cerca de 22 horas a 30 cerca de 26 horas.

19. Método de acordo com a reivindicação 18, em que a substância é selecionada a partir do grupo consistindo de codeína, dextrometor-

fan, teobromina e chocolate.

20. Método de acordo com a reivindicação 13, em que a administração da composição estabiliza ou reduz o tamanho de um tumor no indivíduo.

5                   21. Método de acordo com a reivindicação 20, no qual o tumor é selecionado a partir do grupo consistindo de tumor do cólon, tumor do reto, tumor da próstata, tumor da cabeça, tumor do pescoço, tumor neuroendócrino e tumor pancreático.

10                   22. Método para administração de um composto, o qual compreende a administração de uma composição contendo um composto de Fórmula I por infusão intravenosa por cerca de vinte e quatro horas, um vez em sete dias, em que a dose do composto é cerca de  $160 \text{ mg/m}^2$ , ou maior.

                    23. Método de acordo com a reivindicação 22, em que a dose do composto é cerca de  $360 \text{ mg/m}^2$ , ou maior.

15                   24. Método de acordo com a reivindicação 22, em que a dose do composto é cerca de  $720 \text{ mg/m}^2$ , ou maior.

                    25. Método de acordo com a reivindicação 22, em que a dose do composto é cerca de  $1370 \text{ mg/m}^2$ , ou maior.

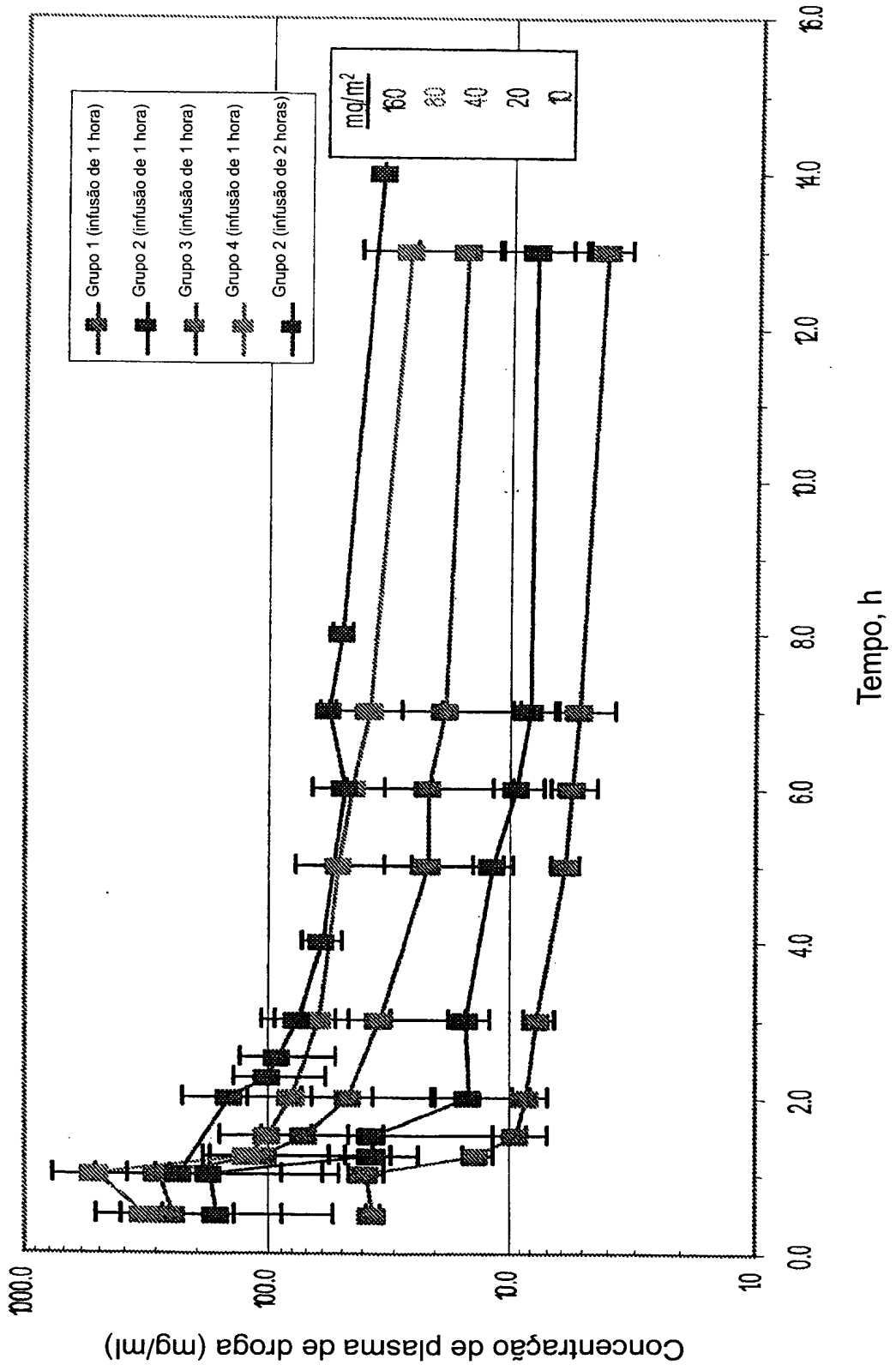


FIG. 1

FIG. 2

Características do Paciente	
<b>Sexo</b>	<b><u>N (%)</u></b>
Masculino	13 (62)
Feminino	8 (38)
	<b><u>Média (Faixa)</u></b>
	68 (44-84)
<b>Idade (anos)</b>	<b><u>N (%)</u></b>
PS Karnofsky	100
	3 (14.3)
	90
	9 (42.8)
	80
	8 (38.1)
	70
	1 (4.8)
<b>Terapias Anteriores</b>	<b><u>Média (Faixa)</u></b>
	4 (1-7)

FIG. 3

Tipos de Tumores	
	<b><u>N</u></b>
Ampularidade	1
Bexiga, Urinária	1
Gástrico	1
Liposarcoma	1
Ovário	1
Célula Renal	1
Cabeça & Pescoço	2
Pulmão	2
Neuroendócrino	2
Próstata	4
Cólon & Reto	5

Parâmetros Farmacocinéticos Médios no Dia 1						
Nível de Dose (mg/m <sup>2</sup> )	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>(0-∞)</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	Cl <sub>s</sub> (L/hr/kg)	V <sub>d</sub> (L/kg)	
10 <sup>a</sup>	41.1	164.5	9.9	1.3	18.5	
20 <sup>a</sup>	173.7	413.8	11.7	1.2	20.8	
40 <sup>a</sup>	346.1	734.9	10.0	1.3	19.9	
80 <sup>a</sup>	564.2	1142.8	7.0	1.5	16.3	
160 <sup>b</sup>	238.7	1597.7	12.0	2.3	44.1	
Média	-	-	10.0	1.3	19.9	
Faixa	-	-	7.0 - 12.0	1.2 - 2.3	16.3 - 44.1	

<sup>a</sup>Infusão de uma hora      <sup>b</sup>Infusão de duas horas

FIG. 4

<b>Evidência de Atividade Biológica (SD, ou Melhor, Durante Avaliação Após 2 Ciclos).</b>					
Paciente#	Tipo de Tumor	Melhor Resposta	N° de Ciclos	Duração (Semanas)	
2	Cólon & Reto	SD	3	9	
3	Próstata	SD	6	17	
5	Cabeça & Pescoço	SD	4	10	
9*	Neuroendócrino	SD	9*	24*	
11	Próstata	SD	4	12	
12*	Cólon & Reto	SD	6*	16*	

\*Estes pacientes atualmente ainda em estudo

**FIG. 5**

FIG. 6

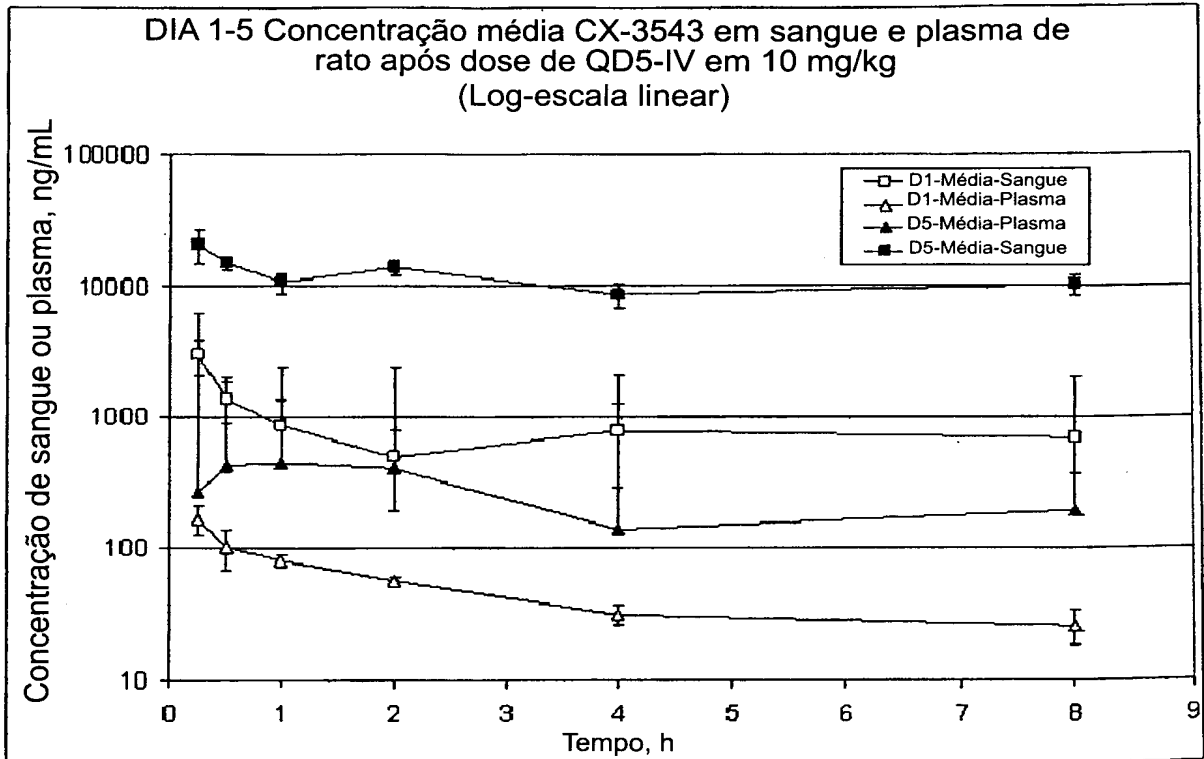


FIG. 7

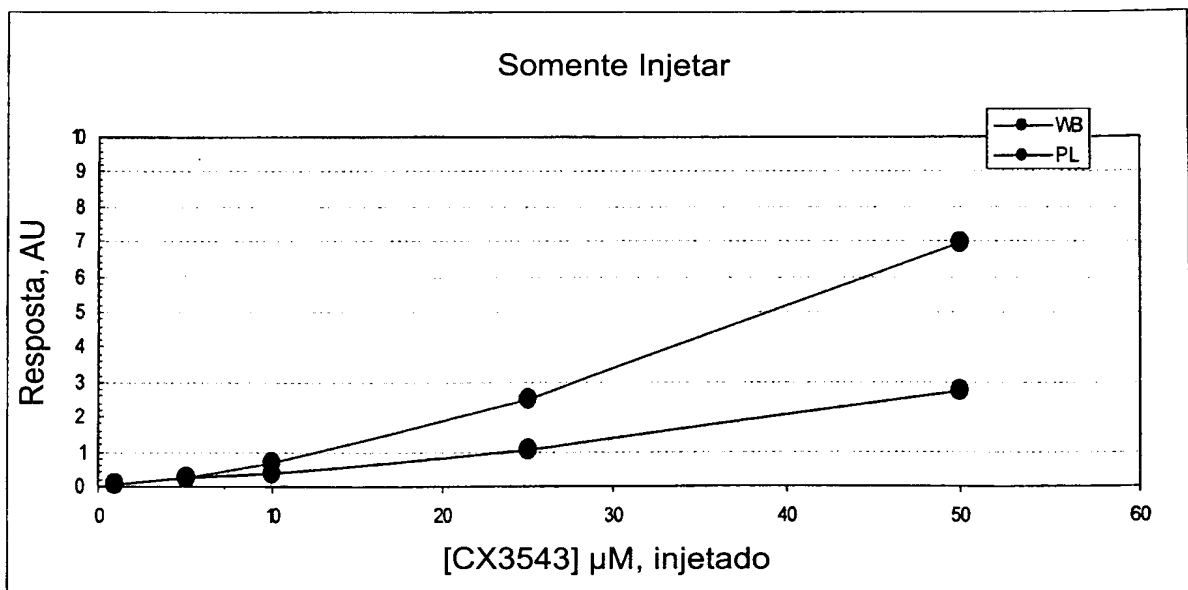


FIG. 8

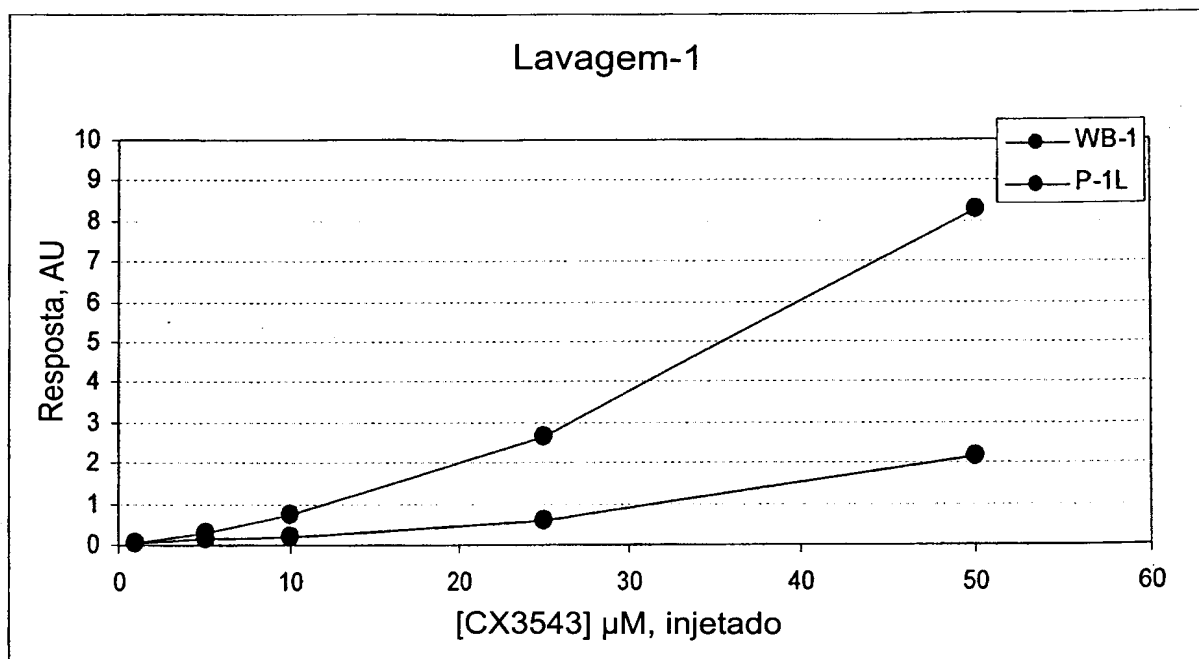


FIG. 9

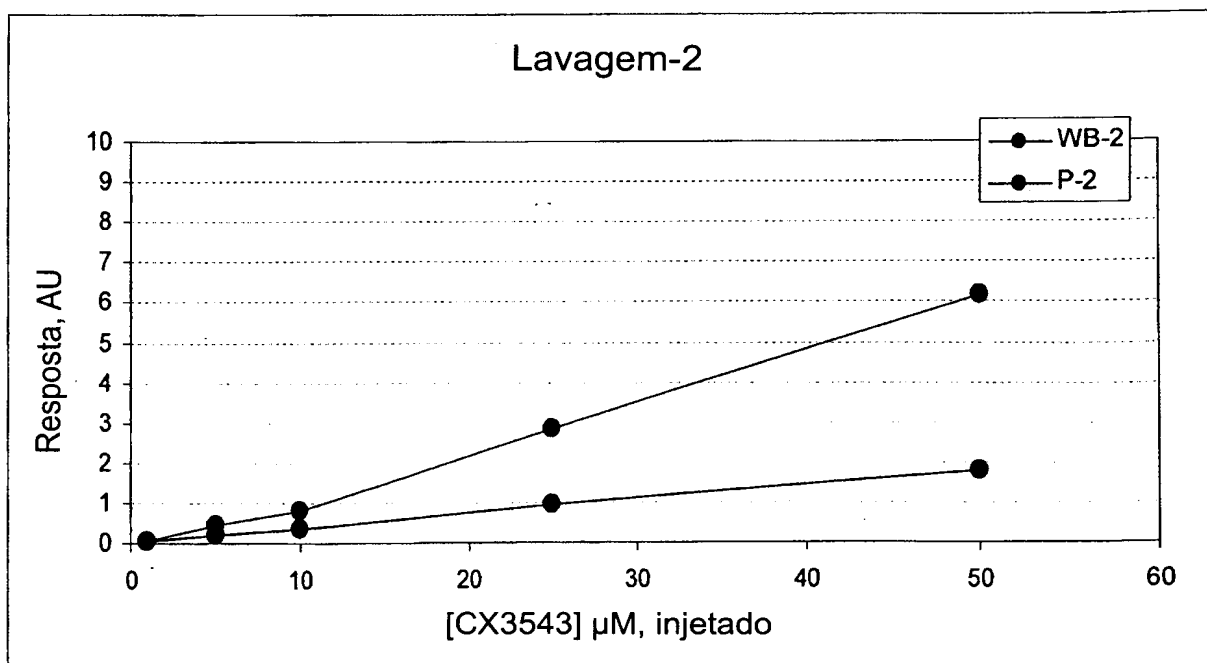


FIG. 10

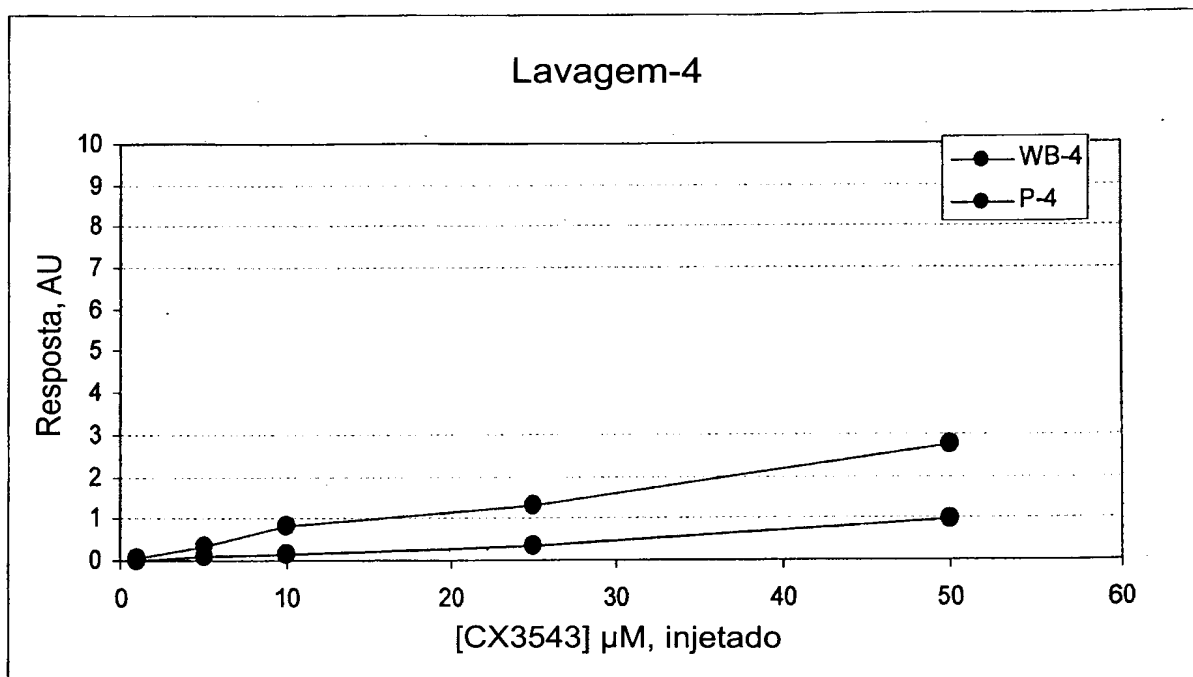


FIG. 11

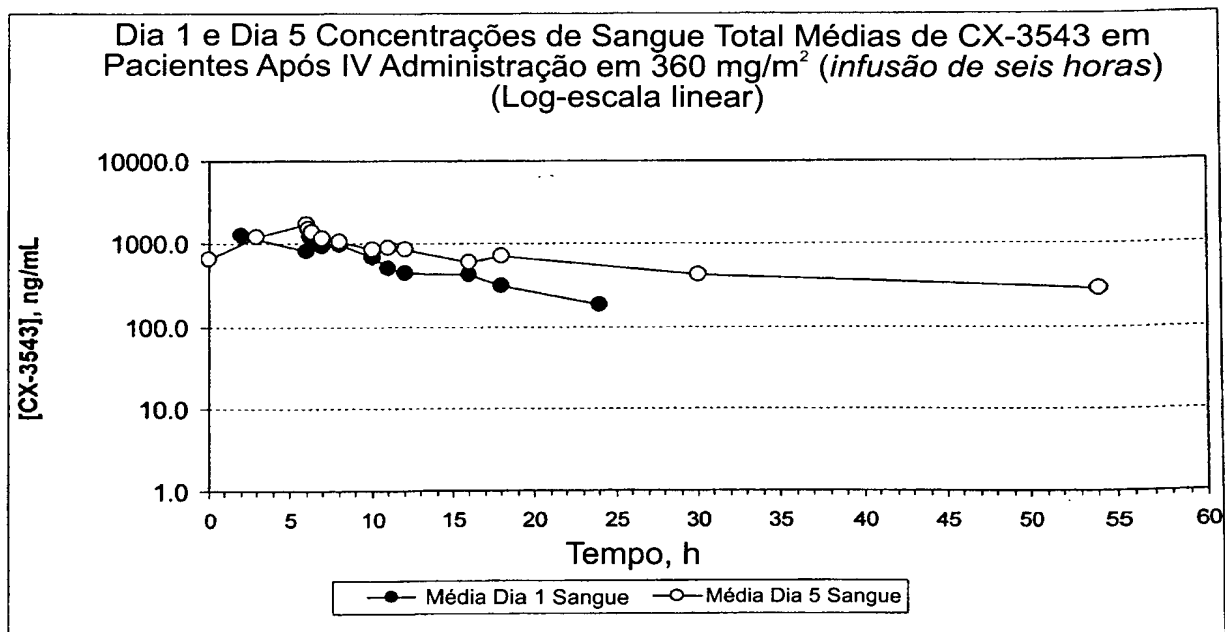


FIG. 12

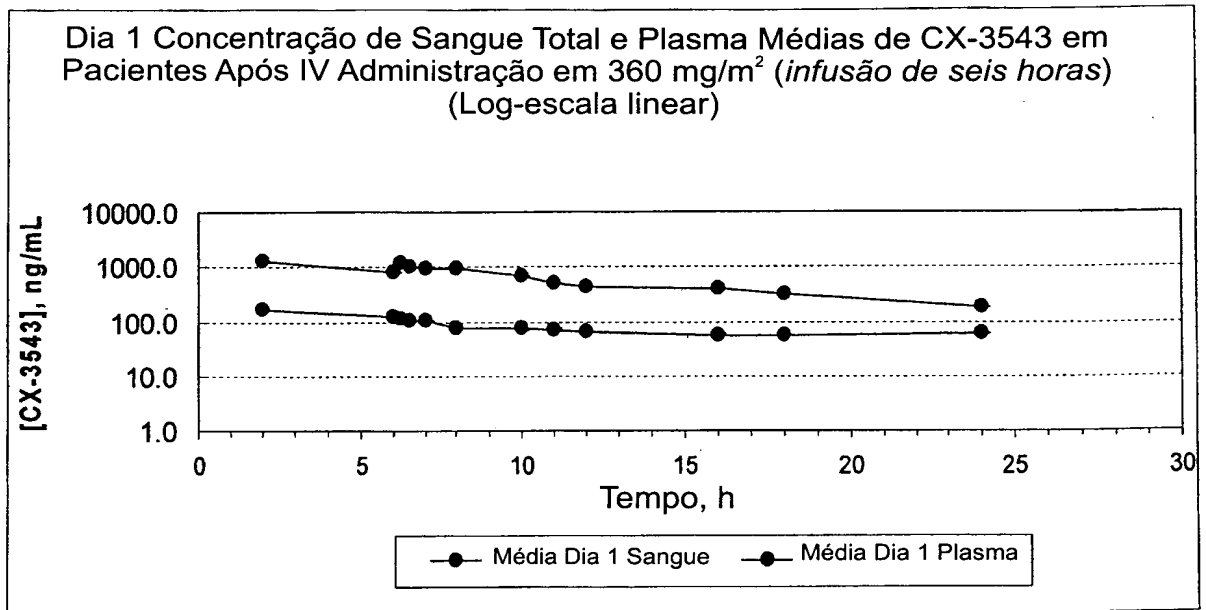
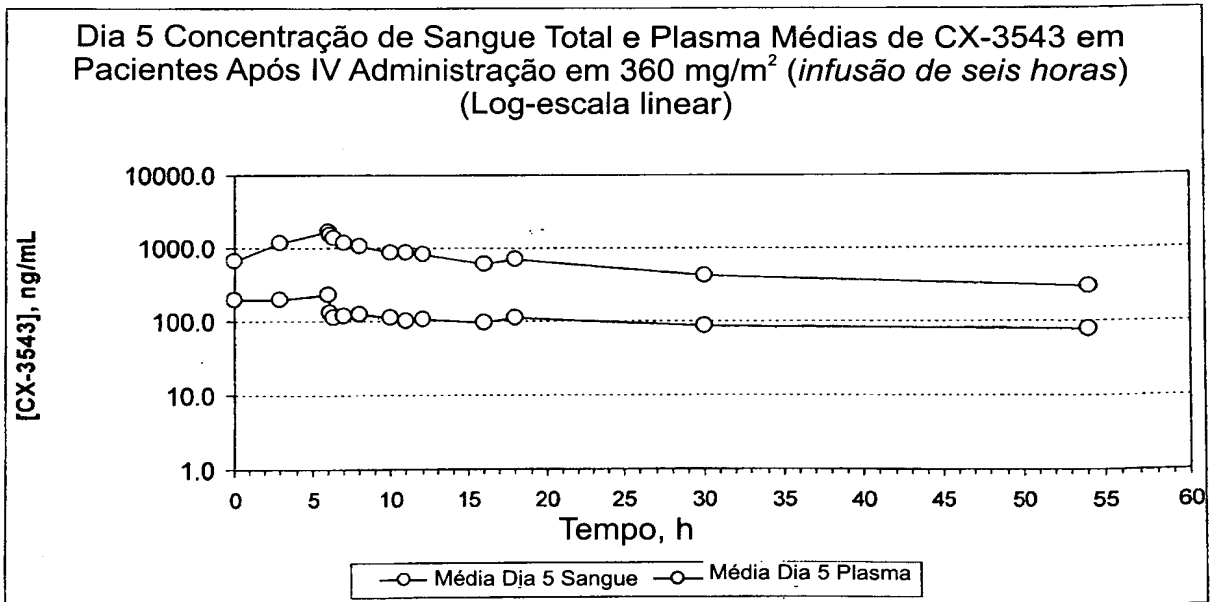


FIG. 13



## RESUMO

Patente de Invenção: "**MÉTODOS DE ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACO**".

A presente invenção refere-se a métodos para administração de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I que reduz a severidade de um efeito adverso potencial, ou torna óbvio um efeito adverso potencial.

5