

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 100 154

REQUERENTE: SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, norte-americana (Estado de Pennsylvania), com sede em One Franklin Plaza, Philadelphia, Pennsylvania 19101, Estados Unidos da América

EPÍGRAFE: "Uso de compostos análogos da camptotecina na obtenção de um medicamento para uso no tratamento do cancro esofágico e composições farmacêuticas"

INVENTORES: Randall Keith Johnson

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.

Estados Unidos da América em 21 de Fevereiro de 1991 sob o nº 07/658 936

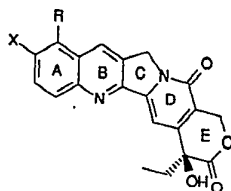


PATENTE N° 100 154

"Uso de compostos análogos da camptotecina na obtenção de um medicamento para uso no tratamento do cancro esofágico e composições farmacêuticas"

RESUMO

O presente invento refere-se ao uso de um composto de fórmula:



na qual:

- a) X é hidroxí e R é trimetilamóniometilo;
- b) X é hidroxí e R é N-metilpiperazinilmetilo;
- c) X é hidroxí e R é N-metilanilinometilo;
- d) X é hidroxí e R é ciclo-hexilaminometilo;
- e) X é hidroxí e R é N,N-dimetilaminoetiloximetil;
- f) X é hidroxí e R é ciclopropilaminometilo;
- g) X é hidroxí e R é morfolinometilo;
- h) X é hidroxí e R é aminometilo;
- i) X é hidroxí e R é cianometilo;
- j) X é hidroxí e R é dimetilaminometilo;

ou de qualquer dos seus sais, hidratos e solvatos farmacêuticamente aceitáveis, na preparação de um medicamento para uso no tratamento do cancro esofágico, bem como aos referidos medicamentos.



ANTECEDENTES DO INVENTO

Este invento refere-se a um processo de tratamento do cancro esofágico num ser humano padecendo do mesmo que compreende a administração a tal ser humano de uma quantidade eficaz de um composto da classe dos análogos da camptotecina solúveis em água, tal como o topotecan.

A estrutura da hélice de ADN nas células eucarióticas impõe certos problemas topológicos que o aparelho celular tem de resolver a fim de usar o seu material genético como molde. A separação das cadeias de ADN é fundamental para os processos celulares tais como a replicação e transcrição de ADN. Dado que o ADN eucariótico está organizado na cromatina pelas proteínas cromossómicas, as extremidades estão comprimidas e as cadeias não se podem desenrolar sem a ajuda de enzimas que alteram a topologia. Há muito que se reconheceu que o avanço do complexo da transcrição ou da replicação ao longo da hélice de ADN seria facilitado por um ponto giratório que aliviaria a tensão de torsão gerada durante estes processos.

As topo-isomerases são enzimas que são capazes de alterar a topologia do ADN nas células eucarióticas. São fundamentais para funções celulares importantes e para a proliferação celular. Há duas classes de topo-isomerases nas células eucarióticas, o tipo I e o tipo II.

A topo-isomerase I é uma enzima monomérica com um peso molecular de aproximadamente 100 000. A enzima liga-se ao ADN e introduz uma quebra de cadeia simples transitória, desenrola a hélice dupla (ou permite-lhe que se desenrole) e subsequentemente refaz a quebra antes de se dissociar da cadeia de ADN.

A camptotecina, um alcalóide insolúvel em água produzido por árvores indígenas da China e da Índia, e algumas outras, poucas, suas congéneres, são a única classe de compostos conhecida que inibem a topo-isomerase I.



A camptotecina e outros congêneres inibidores da topo-isomerase I, não se mostraram atractivas para o desenvolvimento clínico de drogas, como agentes citolíticos, devido à falta de eficácia clínica, uma toxicidade limitadora da dose inaceitável, toxicidade imprevisível, baixa solubilidade em água e/ou estabilidade da vida em prateleira inaceitável.

Em consequência, existe a necessidade de agentes inibidores da topo-isomerase I que evitem as características indesejáveis antes mencionadas da camptotecina e congêneres relacionados inibidores da topo-isomerase I. O topotecan, ou qualquer composto da classe dos análogos da camptotecina solúveis em água, é um inibidor específico da topo-isomerase I do ADN que satisfaz tal necessidade.

SUMÁRIO DO INVENTO

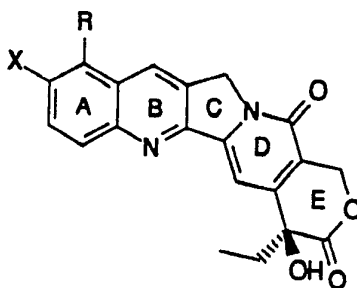
Este invento refere-se a um processo de tratamento do cancro esofágico num ser humano padecendo do mesmo que compreende a administração a tal ser humano de uma quantidade eficaz de um composto da classe dos análogos da camptotecina solúveis em água.

Este invento também se refere a um processo de tratamento do cancro esofágico num ser humano padecendo do mesmo que compreende a administração a tal ser humano de uma quantidade eficaz de topotecan.

DESCRIÇÃO DETALHADA DO INVENTO

Pelo termo "um composto da classe dos análogos da camptotecina solúveis em água" quer-se significar qualquer composto reivindicado na patente E.U.A. nº 5 004 758, cuja divulgação completa é incorporada aqui como referência. A preparação de qualquer composto da classe dos análogos da camptotecina solúveis em água (incluindo os seus sais, hidratos e solvatos farmacêuticamente aceitáveis) bem como a preparação de composições farmacêuticas orais e parentéricas compreendendo

um composto da classe dos análogos da camptotecina solúveis em água e um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável, inerte, está extensamente descrita na patente dos E.U.A. nº 5 004 758. A mesma descrição extensiva encontra-se no pedido de Patente Europeia número 88311366.4, publicado em 21 de Junho de 1989 com o número de publicação EP 0 321 122, cuja divulgação completa é incorporada aqui como referência. Os compostos preferidos da classe dos análogos da camptotecina solúveis em água incluem os compostos de fórmula:

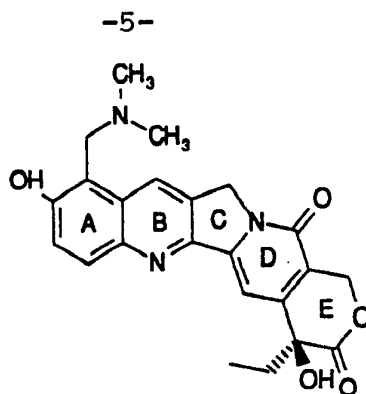


na qual:

- a) X é hidroxí e R é trimetilamóniometilo;
- b) X é hidroxí e R é N-metilpiperazinilmetilo;
- c) X é hidroxí e R é N-metilanilinometilo;
- d) X é hidroxí e R é ciclo-hexilaminometilo;
- e) X é hidroxí e R é N,N-dimetilaminoetiloximetilo;
- f) X é hidroxí e R é ciclopropilaminometilo;
- g) X é hidroxí e R é morfolinometilo;
- h) X é hidroxí e R é aminometilo; e
- i) X é hidroxí e R é cianometilo; e
- j) X é hidroxí e R é dimetilaminometilo; e de quaisquer seus sais, hidratos e solvatos farmacêuticamente aceitáveis.

O topotecan é o composto mais preferido da classe dos análogos da camptotecina solúveis em água. Pelo termo "topotecan", tal como aqui usado, quer-se significar um composto de fórmula:

(segue fórmula)



(S)-9-dimetilaminometil-10-hidroxicamptotecina e qualquer seu sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável. O nome químico do topotecan é (S)-10[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-di-hidroxi-1H-pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolona-3,14(4H,12H)-diona.

O topotecan é solúvel em água em virtude da presença da cadeia lateral básica na posição 9 que forma sais com ácidos. As formas de sais de topotecan preferidas incluem o sal cloridrato, o sal acetato e o sal do ácido metanossulfônico. Uma forma de sal de metal alcalino do carboxilato formado na hidrólise alcalina do anel E da lactona do topotecan também produziria um sal solúvel, tal como o sal de sódio.

A preparação do topotecan (incluindo os seus sais, hidratos e solvatos farmaceuticamente aceitáveis) bem como a preparação de composições farmacêuticas orais e parentéricas compreendendo topotecan e um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável, inerte, está extensamente descrita na patente dos E.U.A. nº 5 004 758. A mesma descrição extensiva encontra-se no pedido de Patente Europeia número 88311366.4, publicado em 21 de Junho de 1989 com o número de publicação EP 0 321 122.

Este invento refere-se a um processo de tratamento do cancro esofágico num ser humano padecendo do mesmo que compreende a administração a tal ser humano de uma quantidade eficaz de um composto da classe dos análogos da camptotecina solúveis em água. Um aspecto preferido deste invento refere-se a um processo de tratamento do cancro esofágico num ser humano padecendo do mesmo que compreende a administração a tal ser hu-



mano de uma quantidade eficaz de topotecan.

Pelo termo "cancro esofágico" como usado aqui, quer-se significar cancro do esófago.

Pelo termo "tratamento do cancro esofágico" como usado aqui, quer-se significar a inibição do crescimento das células cancerosas esofágicas. Preferivelmente, tal tratamento conduz também à regressão do crescimento do tumor, i.e. diminuição no tamanho de um tumor mensurável. Mais preferivelmente, tal tratamento conduz a uma regressão total do tumor.

Pelo termo "administração" como usado aqui, quer-se significar administração oral ou parentérica. Por "parentérica" quer-se significar administração endovenosa, subcutânea e intramuscular.

Pelo termo "dose eficaz de um composto da classe dos análogos da camptotecina solúveis em água" e "dose eficaz de topotecan" como usados aqui, quer-se significar um ciclo de terapia que resultará no tratamento do cancro esofágico. Notar-se-á que o ciclo de terapia preferido variará de acordo com, inter alia, o modo de administração, a formulação particular de um composto da classe dos análogos da camptotecina solúveis em água (tal como o topotecan) que se utilizar, o modo de administração e o hospedeiro particular a ser tratado. O ciclo de terapia óptimo para um dado conjunto de condições pode ser determinado pelos peritos na arte por meio de testes de determinação do ciclo de terapia convencionais, tendo em consideração a informação dada aqui, bem como a informação delineada na patente E.U.A. nº 5004758. A mesma informação encontra-se no pedido de Patente Europeia número 88311366.4, publicado em 21 de Junho de 1989 com o número de publicação EP 0 321 122.

Para a administração parentérica de um composto da classe de análogos da camptotecina solúveis em água, o ciclo de terapia geralmente empregue é de cerca de 0,5 a cerca de 25,0 mg/m² de



área de superfície corporal por dia durante cerca de um a cerca de cinco dias consecutivos. Mais preferivelmente, o ciclo de terapia empregue é de cerca de 1,0 a cerca de 2,5 mg/m² de área de superfície corporal por dia, durante cerca de cinco dias consecutivos. Mais preferivelmente, o ciclo de terapia empregue é de cerca de 1,5 a cerca de 2 mg/m² de área de superfície corporal por dia durante cinco dias consecutivos. Preferivelmente, o ciclo de terapia é repetido pelo menos uma vez com um intervalo de cerca de sete a cerca de vinte e oito dias (a partir da data de início da terapia), dependendo do esquema de dosagem inicial e da recuperação dos tecidos normais do paciente. Mais preferivelmente, o ciclo de terapia continua a ser repetido com base na resposta do tumor.

Preferivelmente, a administração parentérica será por infusão endovenosa curta (p.e. 30 minutos) ou prolongada (p.e. 24 horas). Mais preferivelmente, o topotecan será administrado por uma infusão endovenosa de 30 minutos.

Presentemente, crê-se que o ciclo de terapia parentérica mais preferido a ser empregue com o topotecan num paciente previamente não tratado ou ligeiramente tratado é um ciclo inicial de terapia de 1,5 mg de topotecan/m² de área de superfície corporal por dia, administrados por infusão endovenosa curta durante cinco dias consecutivos. Quando o paciente tiver recuperado suficientemente dos efeitos relacionados com a droga deste ciclo inicial, é administrado um ciclo de terapia adicional de 2,0 mg de topotecan/m² de área de superfície corporal por dia, administrados por infusão endovenosa curta durante cinco dias consecutivos, a ser repetido com base na resposta do tumor.

Presentemente, crê-se que o ciclo de terapia parentérica mais preferido a ser empregue com o topotecan num paciente intensamente pré-tratado é um ciclo inicial de terapia de 1,0 mg de topotecan/m² de área de superfície corporal por dia, administrados por infusão endovenosa curta durante cinco dias consecutivos. Quando o paciente tiver recuperado suficientemente

dos efeitos relacionados com a droga deste ciclo inicial, é administrado um ciclo de terapia adicional de 1,5 mg de topotecan/m² de área de superfície corporal por dia, administrados por infusão endovenosa curta durante cinco dias consecutivos, a ser repetido com base na resposta do tumor.

Na administração oral de um composto da classe dos análogos da camptotecina solúveis em água, o ciclo de terapia geralmente empregue é de cerca de 1,0 a cerca de 50,0 mg/m² de área de superfície corporal por dia durante cerca de um a cerca de cinco dias consecutivos. Mais preferivelmente, o ciclo de terapia empregue é de cerca de 1,5 a cerca de 5,0 mg/m² de área de superfície corporal por dia, durante cerca de cinco dias consecutivos. Preferivelmente, o ciclo de terapia é repetido pelo menos uma vez com um intervalo de cerca de sete a cerca de vinte e oito dias (a partir da data de início da terapia), dependendo do esquema de dosagem inicial e da recuperação dos tecidos normais do paciente. Mais preferivelmente, o ciclo de terapia continua a ser repetido com base na resposta do tumor.

Informação farmacêutica clínica

O topotecan está presentemente a ser submetido à Fase I de investigação clínica. Está-se a fornecer aos clínicos a seguinte informação farmacêutica:

Como é fornecido - Como uma ampola contendo 5 mg (da base) com 100 mg de manitol. O pH é ajustado a 3,0 com HCl/NaOH. O pó liofilizado é de cor amarela clara. As ampolas intactas devem ser armazenadas sob refrigeração (2-8 graus centígrados).

Preparação da solução - Quando a ampola de 5 mg é reconstituída com 2 ml de Água Esterilizada para Injeção, USP, cada ml conterá 2,5 mg de topotecan como base e 50 mg de manitol, USP. O topotecan não pode ser misturado ou diluído com soluções tamponadas em virtude de considerações de solubilidade e estabilidade.

Estabilidade - Prossegue a vigilância da vida em prateleira das ampolas intactas. Em virtude da forma de dosagem liofilizada de uso único não conter conservantes antibacterianos, é aconselhado que a solução reconstituída seja descartada oito horas após entrada inicial na ampola. Outras diluições da solução reconstituída a concentrações de 0,02 mg/ml e 0,1 mg/ml em Dextrose a 5% para Injecção, USP, ("D5W") ou Cloreto de Sódio a 0,9% para Injecção, USP, ("NS") em sacos de plástico armazenados à temperatura ambiente deu os seguintes resultados de estabilidade:

Percentagem de topotecan inicial remanescente na solução

<u>Diluyente</u>	<u>Tempo (horas)</u>	<u>Concentração</u>	
		<u>0,02 mg/ml</u>	<u>0,1 mg/ml</u>
D5W	0	100,00	100,00
	6	99,29	99,68
	24	102,30	98,16
	48	101,98	97,91
NS	0	100,00	100,00
	6	98,58	97,71
	24	96,01	98,30
	48	102,03	98,35

O topotecan diluído em solução salina (10 µg/ml ou 500 µg/ml) ou dextrose (6,7 µg/ml ou 330 µg/ml) é estável num saco de mão durante 24 horas com uma recuperação de pelo menos 95%.

Dose de tratamento - A dose de tratamento deve ser diluída num volume final de 150 ml de Cloreto de Sódio para Injecção, USP (sem conservantes) e administrada durante um período de 30 minutos. A dose de tratamento deve ser mantida sob refrigeração e ao abrigo da luz e deve ser usada dentro de 24 horas.

Utilidade

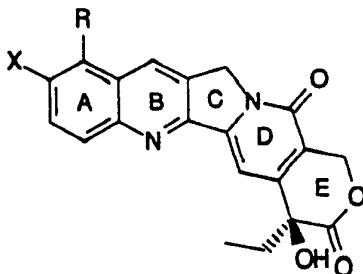
Um paciente humano com cancro esofágico metastático, que



foi refractário a pelo menos um regime de quimioterapia com um composto ou compostos diferentes dos análogos da camptotecina solúveis em água, recebeu um ciclo de terapia compreendendo a administração endovenosa de 1,5 mg de topotecan/m² de área de superfície corporal por dia, durante cinco dias consecutivos. Este ciclo de terapia foi repetido pelo menos duas a três vezes com intervalos de vinte e oito dias (a partir da data de início da terapia), num total de pelo menos três a quatro tratamentos. A regressão do tamanho do tumor foi avaliada por medição física dos gânglios linfáticos afectados. Observou-se regressão do tamanho do tumor após o primeiro ciclo de terapia do regime de tratamento anteriormente delineado. Esta resposta significativa clinicamente manteve-se pelo menos até ao terceiro a quarto tratamento.

REIVINDICAÇÕES

1 - Uso de um composto de fórmula:



na qual:

- a) X é hidroxí e R é trimetilamóniometilo;
- b) X é hidroxí e R é N-metilpiperazinilmetilo;
- c) X é hidroxí e R é N-metilanilinometilo;
- d) X é hidroxí e R é ciclo-hexilaminometilo;
- e) X é hidroxí e R é N,N-dimetilaminoetiloximetilo;
- f) X é hidroxí e R é ciclopropilaminometilo;
- g) X é hidroxí e R é morfolinometilo;
- h) X é hidroxí e R é aminometilo;
- i) X é hidroxí e R é cianometilo;
- j) X é hidroxí e R é dimetilaminometilo;

ou de qualquer dos seus sais, hidratos e solvatos farmacêuticamente aceitáveis, na preparação de um medicamento para uso no tratamento do cancro esofágico.

2 - Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o medicamento ser adaptado para administração oral.

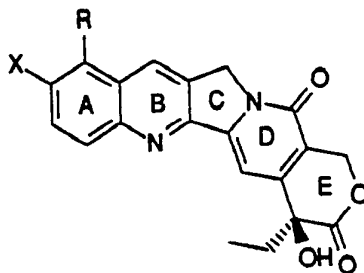
3 - Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o medicamento ser adaptado para administração parenteral.

4 - Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o composto ser topotecan.

5 - Uso de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por o composto ser topotecan.

6 - Uso de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por o composto ser topotecan.

7 - Composição farmacêutica para uso no tratamento do cancro esofágico de um ser humano padecendo do mesmo, caracterizada por compreender um composto de fórmula:



na qual:

- a) X é hidroxí e R é trimetilamóniometilo;
- b) X é hidroxí e R é N-metilpiperazinilmetilo;
- c) X é hidroxí e R é N-metilanilinometilo;
- d) X é hidroxí e R é ciclo-hexilaminometilo;
- e) X é hidroxí e R é N,N-dimetilaminoetiloximetilo;
- f) X é hidroxí e R é ciclopropilaminometilo;
- g) X é hidroxí e R é morfolinometilo;
- h) X é hidroxí e R é aminometilo;
- i) X é hidroxí e R é cianometilo; ou
- j) X é hidroxí e R é dimetilaminometilo;

ou qualquer dos seus sais, hidratos e solvatos farmacêuticamente aceitáveis.

8 - Composição de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por o medicamento ser adaptado para administração oral.

9 - Composição de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por o medicamento ser adaptado para administração parenteral.

73 661

SBC CASE P50005

-13-

10 - Composição de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por o composto ser topotecan.

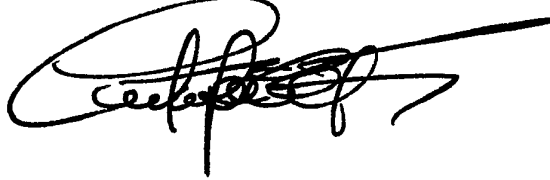
11 - Composição de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por o composto ser topotecan.

12 - Composição de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por o composto ser topotecan.

Lisboa, 21. FEV 1992

Por SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

=O AGENTE OFICIAL=

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Celso', with a long horizontal stroke extending to the right.