

(11) Número de Publicação: **PT 2231166 E**

(51) Classificação Internacional:

**A61K 31/7068** (2013.01) **A61K 31/20**  
(2013.01)

**A61K 31/23** (2013.01) **A61K 31/517** (2013.01)

**A61P 35/00** (2013.01)

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

(22) Data de pedido: **2008.12.18**

(30) Prioridade(s): **2007.12.19 US 8129**

(43) Data de publicação do pedido: **2010.09.29**

(45) Data e BPI da concessão: **2013.03.20**  
**112/2013**

(73) Titular(es):

**PROMETIC BIOSCIENCES INC.**

**8168 MONTVIEW MONT-ROYAL, QUÉBEC H4P**  
**2L7 CA**

(72) Inventor(es):

**CHRISTOPHER PENNEY**

**LYNE GAGNON**

**LILIANNE GEERTS**

**CA**

**CA**

**CA**

(74) Mandatário:

**MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA**

**RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA**

**PT**

(54) Epígrafe: **ÁCIDOS GORDOS COM COMPRIMENTO DE CADEIA MÉDIA, SAIS E RIGLICÉRIDOS EM COMBINAÇÃO COM GEMCITABINA PARA TRATAMENTO DO CANCRO PANCREÁTICO**

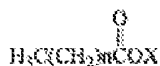
(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO RELACIONA-SE COM O USO DE ÁCIDOS GORDOS COM COMPRIMENTO DE CADEIA MÉDIA DA FÓRMULA I, TRIGLICÉRIDOS DA FÓRMULA 3 (EM QUE N = 6-10), SEUS SAIS, OU SUAS MISTURAS, EM COMBINAÇÃO COM GEMCITABINA E OPCIONALMENTE ERLOTINIB NO TRATAMENTO DO CANCRO PANCREÁTICO EM PACIENTES HUMANOS. COMPOSTOS DE ÁCIDO GORDO COM COMPRIMENTO DE CADEIA MÉDIA/TRIGLICÉRIDOS EXEMPLARES INCLUEM ÁCIDO CÁPRICO, CAPRATO DE SÓDIO, TRICAPRINA, ÁCIDO LÁURICO, LAURATO DE SÓDIO, E TRILAURINA.

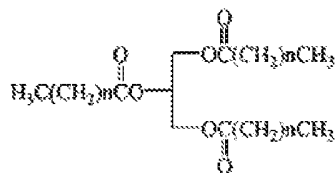
## RESUMO

### **"ÁCIDOS GORDOS COM COMPRIMENTO DE CADEIA MÉDIA, SAIS E TRIGLICÉRIDOS EM COMBINAÇÃO COM GEMCITABINA PARA TRATAMENTO DO CANCRO PANCREÁTICO"**

A presente invenção relaciona-se com o uso de ácidos gordos com comprimento de cadeia média da fórmula I, triglicéridos da fórmula 3 (em que  $n = 6-10$ ), seus sais, ou suas misturas, em combinação com gemcitabina e opcionalmente erlotinib no tratamento do cancro pancreático em pacientes humanos. Compostos de ácido gordo com comprimento de cadeia média/triglicéridos exemplares incluem ácido cáprico, caprato de sódio, tricaprina, ácido láurico, laurato de sódio, e trilaurina.



I



II

### DESCRIÇÃO

## **“ÁCIDOS GORDOS COM COMPRIMENTO DE CADEIA MÉDIA, SAIS E TRIGLICÉRIDOS EM COMBINAÇÃO COM GEMCITABINA PARA TRATAMENTO DO CANCRO PANCREÁTICO”**

A presente invenção relaciona-se com compostos e composições para o tratamento do cancro pancreático num paciente humano.

### Antecedentes da invenção

O cancro refere-se a mais do que uma centena de formas clinicamente distintas da doença. Quase todos os tecidos do corpo podem originar cancro e alguns podem mesmo originar vários tipos de cancro. O cancro é caracterizado por um crescimento anormal de células que podem invadir o tecido de origem ou disseminar-se para outros locais. De facto, a gravidade de um cancro particular, ou o grau de malignidade, é baseada na propensão das células cancerígenas para a invasão e na capacidade para disseminação. Isto é, vários cancros humanos (e.g., carcinomas) diferem apreciavelmente quanto à sua capacidade de se disseminarem de um local ou tumor primário e se metastizarem através do corpo. Efetivamente é o processo de metastização do tumor que é prejudicial à sobrevivência do paciente com cancro. Um cirurgião pode remover um tumor primário, mas um cancro que se tenha metastizado alcança frequentemente demasiados locais para permitir uma cura cirúrgica. Para metastizar com sucesso, as células cancerígenas têm de se separar da sua localização original, invadir um vaso sanguíneo ou linfático, viajar na circulação até um novo local, e estabelecer um tumor.

Os doze principais cânceros são os cânceros da próstata, do pulmão, colorretal, da bexiga, linfoma de não Hodgkin, uterino, melanoma, do rim, leucemia, ovárico, e pancreático. Geralmente têm sido usados quatro tipos de tratamento para o tratamento de cânceros metastáticos: cirurgia, terapia de radiação, quimioterapia, e imunoterapia. A cirurgia pode ser usada para remover o tumor primário e/ou para melhorar a qualidade de vida pela remoção de uma metástase, por exemplo, que esteja a obstruir o trato gastrointestinal. A terapia de radiação pode ser também usada para tratamento de um tumor primário onde seja difícil a remoção cirúrgica do tumor inteiro e/ou para tratar metástases cutâneas e/ou do nódulo linfático. Um número de fármacos quimioterapêuticos está disponível para o tratamento do cancro e o mais frequentemente o regime de tratamento pede uma combinação destes fármacos, primariamente para lidar com o fenómeno da resistência aos fármacos. Isto é, o processo bioquímico que se desenvolve ao longo do tempo em que o cancro já não é responsivo, ou se torna refratário, a um fármaco quimioterapêutico particular antes da erradicação do cancro. A imunoterapia está o mais frequentemente limitada ao uso de citocinas ou vacinas terapêuticas contra o cancro. Estes tratamentos têm também demonstrado sucesso limitado. O tratamento com citocinas está limitado pela toxicidade com risco de vida. O tratamento com vacinas contra o cancro é inicialmente promissor mas com o tempo o tumor desenvolve usualmente tolerância imune, frequentemente por uma alteração na expressão do antigénio fenotípico à qual a vacina responde. Efetivamente, os quatro tipos de tratamento para o cancro mencionados acima têm todos sérias limitações: cirurgia (a incapacidade de remover completamente metástases extensivas), radiação (a incapacidade de distribuir seletivamente a radiação às células cancerígenas), quimioterapia (a incapacidade de matar seletivamente as

células cancerígenas na presença de células normais que proliferam rapidamente), e imunoterapia (mencionada acima). Por esta razão, outras abordagens terapêuticas mais novas estão sob exploração (e.g., um fármaco quimioterapêutico, não citotóxico), as quais são eficazes (e.g., redução do tamanho do tumor ou da disseminação da metastização) e têm toxicidade reduzida e podem ser usadas ou sozinhas ou em combinação com fármacos quimioterapêuticos padrão, para o tratamento de cânceros que incluem o cancro pancreático.

O cancro pancreático é um tumor maligno na glândula pancreática. A glândula pancreática, ou pâncreas, é uma grande glândula alongada que se situa por detrás do estômago. As secreções externas ou exócrinas do pâncreas contém enzimas digestivas necessárias para o processamento (desagregação) da comida. Uma secreção interna ou endócrina, insulina, é produzida pelas células beta do pâncreas enquanto outra secreção interna, glicagina, é produzida pelas células alfa do pâncreas. A insulina reduz a quantidade de açúcar no sangue enquanto a glicagina aumenta o açúcar no sangue. As células exócrinas e endócrinas do pâncreas formam tipos de tumores completamente diferentes. Os tumores exócrinos constituem o tipo mais comum de cancro pancreático. Embora possam ocorrer quistos benignos (não cancerígenos) e tumores benignos (cistoadenomas), a maioria dos tumores pancreáticos exócrinos é maligna dos quais aproximadamente 95% são adenocarcinomas. Os pacientes diagnosticados com cancro pancreático têm tipicamente um mau prognóstico primariamente porque o cancro não causa usualmente nenhuns sintomas até ter lugar a metastização do tumor primário. A sobrevivência média a partir do diagnóstico do cancro é de aproximadamente três a seis meses enquanto a sobrevivência até aos cinco anos é significativamente menor do que 5%.

O tratamento do cancro pancreático depende da fase ou extensão da doença. A pancreaticoduodenectomia radical é correntemente a única hipótese de cura, especialmente para doença mínima. Embora a quimioterapia origine alguma melhoria na sobrevivência de pacientes com doença localmente avançada, o efeito global é pequeno. Igualmente, a cirurgia ou radioterapia do cancro pancreático irresecável localmente avançado não leva a uma sobrevivência significativamente prolongada. Os pacientes com cancro pancreático têm aproximadamente uma probabilidade de 3% de sobrevivência para além de um ano após ocorrer a metastização (e.g., primeiro diagnóstico do cancro). Esta taxa de sobrevivência aumenta até 18% após tratamento com o fármaco citotóxico gemcitabina (Gemzar™) e a gemcitabina é a terapia de primeira linha padrão para o cancro pancreático. A gemcitabina é um análogo da deoxicitidina substituída por difluoreto de vicinól que funciona como um fármaco quimioterapêutico antimetabolito. Como tal, a gemcitabina sofre das duas limitações significativas mencionadas acima para os fármacos quimioterapêuticos em geral; toxicidade decorrente de uma falta de especificidade entre as células cancerígenas e as células normais que se dividem rapidamente e o eventual desenvolvimento de resistência ao fármaco. Mais recentemente foi dada aprovação ao tratamento do cancro pancreático metastático com a combinação de erlotinib (Tarceva™) e gemcitabina. No entanto, a sobrevivência até um ano para os pacientes com cancro pancreático aumenta somente de 18% para o tratamento com gemcitabina sozinha para 24% com a combinação de gemcitabina e erlotinib. O erlotinib é um inibidor sintético com baixo peso molecular do recetor do fator de crescimento epidérmico tirosina cinase e assim pertence à classe mais nova de fármacos, inibidores da cinase, mencionada acima. No entanto, tal como os fármacos citotóxicos, os inibidores da cinase são

bastante tóxicos devido à incapacidade de distinção entre as células cancerígenas e as células normais que se dividem rapidamente e são propensos a desenvolver resistência com uso prolongado.

Tendo em vista o acima exposto, existe uma grande necessidade de novas abordagens ao tratamento do cancro em que a eficácia do fármaco quimioterapêutico seja aumentada e a sua toxicidade seja diminuída. Mais particularmente existe uma necessidade para o tratamento do cancro pancreático metastático porque o seu prognóstico é mau e as poucas opções de tratamento disponíveis incluem o uso de fármacos altamente tóxicos que perdem a sua eficácia com o tempo. Existe assim sendo uma necessidade urgente para novas abordagens exemplificadas por um novo regime de tratamento consistindo numa nova combinação de fármacos originando eficácia imprevista (e.g., redução no tamanho do tumor ou na disseminação da metastização) resultando simultaneamente em toxicidade limitada de modo a proporcionar uma melhoria significativa no resultado de outro modo abismal nos pacientes com cancro pancreático.

O Aplicante está ciente das seguintes referências que podem sugerir uma ligação entre ácidos gordos com comprimento de cadeia média e atividade antitumor: Tolnai *et al.*, *Can. J. Biochem. Physiol.* 39: 713-719, 1961; Tolnai *et al.*, *Can. J. Biochem Physiol.* 40: 1367-1373, 1962; Tolnai *et al.*, *Can. J. Biochem.* 44: 979-981, 1966; Nishikawa *et al.*, *Chem. Pharm. Bull. Tokyo* 24: 387-393, 1976; Burton *et al.*, *Am. J. Clin. Nutr.* 53: 10825-10865, 1991; patente dos E.U.A. No. 5,081,105; Colquhoun *et al.*, *Gen. Pharmac.* 30: 191-194, 1998; e Falconer *et al.*, *Br. J. Cancer* 69: 826-832, 1994. No entanto não era conhecido antes da presente invenção que ácidos gordos com comprimento de cadeia média, seus sais

metálicos ou triglicéridos pudessem ser eficazes no tratamento do cancro pancreático.

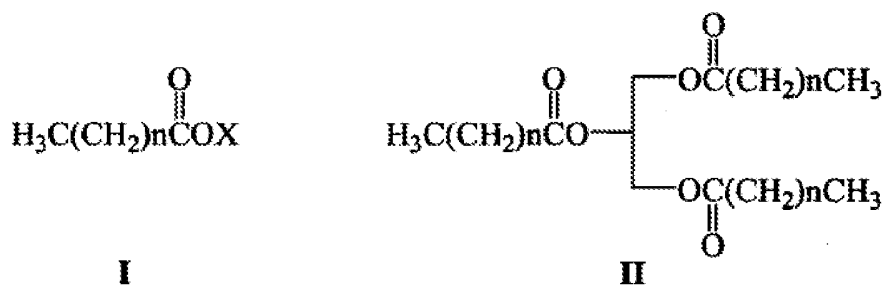
A presente invenção visa as duas limitações mencionadas aqui anteriormente que surgem com os agentes quimioterapêuticos comerciais comumente usados, *i.e.* a toxicidade do fármaco e a resistência ao fármaco pelo proporcionar de novos métodos, compostos, e composições para o tratamento do cancro pancreático num paciente humano.

Características adicionais da invenção serão aparentes a partir da revisão da divulgação, dos desenhos e da descrição da invenção abaixo.

#### **Breve sumário da invenção**

A presente invenção relaciona-se com compostos e composições para o tratamento do cancro pancreático em humanos. Aspectos particulares da invenção relacionam-se com o uso de ácidos gordos com comprimento de cadeia média, seus sais, seus triglicéridos ou suas misturas no tratamento do cancro pancreático num paciente humano.

Um aspecto particular da invenção diz respeito ao uso de um composto representado pela Fórmula I ou pela Fórmula II:





em que  $n$  é 6-10 e  $X$  é hidrogénio, um contraíção monocatiónico metálico ou um contraíção dicatiónico;

em combinação com (i) gemcitabina ou (ii) gemcitabina e erlotinib, para o tratamento do cancro pancreático num paciente humano.

Outro aspeto relacionado com a invenção diz respeito ao uso de um composto representado pela Fórmula I ou pela Fórmula II como definido aqui anteriormente para o fabrico de uma medicação para o tratamento do cancro pancreático num paciente humano em combinação com (i) gemcitabina ou (ii) gemcitabina e erlotinib.

A invenção também se relaciona com composições quimioterapêuticas compreendendo um composto representado pela Fórmula I ou pela Fórmula II como definido aqui anteriormente, e um transportador farmacologicamente aceitável, em que a composição é para uso no tratamento do cancro pancreático num paciente humano em combinação com (i) gemcitabina ou (ii) gemcitabina e erlotinib.

Em algumas formas de realização,  $n$  na Fórmula I ou na Fórmula II é 10, 8 ou 6. O contraíção monocatiónico metálico ou um contraíção dicatiónico pode ser selecionado do grupo consistindo em sódio, potássio, cálcio e magnésio. Preferencialmente, o composto é um composto da Fórmula I no qual  $X$  é sódio ou potássio. Exemplos específicos de compostos representados pela Fórmula I ou pela Fórmula II incluem, mas não estão limitados a, ácido cáprico, ácido láurico, caprato de sódio, laurato de sódio, triglicérido de ácido cáprico (tricaprina), e triglicérido de ácido láurico (trilaurina).

Em formas de realização preferenciais, ácidos gordos com comprimento de cadeia média tais como ácido cáprico e/ou ácido láurico são usados em combinação com agentes quimioterapêuticos tais como gemcitabina, erlotinib, ou ambos para o tratamento do cancro pancreático. De acordo com esses aspetos, o uso de ácidos gordos com comprimento de cadeia média, seus sais ou triglicéridos em conjunto com o fármaco de terapia de primeira linha gemcitabina oferece um tratamento significativamente mais eficaz do cancro pancreático. De acordo com aspetos particulares da invenção, os ácidos gordos com comprimento de cadeia média, seus sais ou triglicéridos exibem uma atividade antitumor significativa contra o cancro pancreático que se sinergiza com a atividade antitumor da gemcitabina para proporcionar um prognóstico melhorado.

Aspetos adicionais da invenção serão aparentes a uma pessoa perita na técnica a partir da descrição e reivindicações seguintes.

#### **Breve descrição dos desenhos**

De modo a que a invenção possa ser prontamente entendida, as formas de realização da invenção são ilustradas a título de exemplo nos desenhos acompanhantes.

A **Figura 1** é um gráfico linear mostrando os efeitos da administração oral de decanoato de sódio e de gemcitabina no crescimento do tumor do pâncreas Panc02 singénico em camundongos.

A **Figura 2** é um gráfico linear mostrando os efeitos da administração oral do decanoato de sódio e combinação do decanoato de sódio com a gemcitabina no crescimento do tumor do pâncreas Panc02 singénico em camundongos.

A **Figura 3** é um gráfico linear mostrando os efeitos da administração oral do decanoato de sódio com uma dose subterapêutica de gemcitabina (ip, 25 mg/kg) no volume do tumor Panc02 singénico em camundongos.

A **Figura 4** é um gráfico linear mostrando os efeitos da administração oral do decanoato de sódio com uma dose subterapêutica de gemcitabina (ip, 50 mg/kg) no volume do tumor Panc02 singénico em camundongos.

A **Figura 5** é um gráfico linear mostrando os efeitos da administração oral do decanoato de sódio em combinação com a gemcitabina na sobrevivência dos camundongos com o tumor pancreático Panc02 singénico ortotópico.

A **Figura 6** é um gráfico linear mostrando os efeitos da administração oral do decanoato de sódio e da gemcitabina no crescimento do tumor do pâncreas Panc02 singénico em camundongos.

A **Figura 7** é um gráfico linear mostrando os efeitos da administração oral da tricaprina em combinação com a gemcitabina na sobrevivência dos camundongos com o tumor pancreático Panc02 singénico ortotópico.

### **Descrição de formas de realização específicas**

Uma nova abordagem ao tratamento do cancro pancreático reside na descoberta de compostos que são conhecidos como sendo relativamente não tóxicos mas que possuem atividade previamente desconhecida contra o cancro pancreático ou a combinação de tais compostos com gemcitabina os quais, quando dados em conjunto, são altamente eficazes no tratamento do tamanho do tumor e/ou da disseminação da metastização. Ácidos gordos com comprimento de cadeia

média, seus sais e triglicéridos administrados em conjunto com gemcitabina podem satisfazer este requisito de uma combinação sinérgica de compostos útil para o tratamento do cancro pancreático. Isto é, uma combinação de um composto de ácido gordo com comprimento de cadeia média com gemcitabina que exiba uma atividade sinérgica oferece uma potencial abordagem em duas frentes para o tratamento de um cancro agressivo e difícil de tratar; cancro pancreático. Esta abordagem em duas frentes surge do facto de que é feito uso de dois compostos com dois mecanismos distintos de ação; ácidos gordos com comprimento de cadeia média, seus sais ou triglicéridos combinados com um fármaco citotóxico, gemcitabina.

A presente invenção visa assim duas limitações importantes que surgem com os agentes quimioterapêuticos comerciais comumente usados, *i.e.* a toxicidade do fármaco e a resistência ao fármaco. Uma vez que os ácidos gordos com comprimento de cadeia média, seus sais ou triglicéridos são significativamente menos tóxicos do que fármacos quimioterapêuticos padrão, incluindo a gemcitabina, os métodos, compostos, e composições devem atenuar a resistência ao fármaco quimioterapêutico, especialmente para o tratamento do cancro pancreático em pacientes humanos.

Ácidos gordos com comprimento de cadeia média referem-se a ácidos gordos contendo oito a doze átomos de carbono. Portanto, os ácidos gordos com comprimento de cadeia média contendo um número par de átomos de carbono são os ácidos gordos C8 (ácido octanoico ou ácido caprílico), C10 (ácido decanoico ou ácido cáprico), e C12 (ácido dodecanoico ou ácido láurico). Estes ácidos gordos são conhecidos como sendo compostos muito não tóxicos, especialmente quando comparados com fármacos quimioterapêuticos tais como

gemcitabina ou inibidores da cinase tais como erlotinib. Por exemplo, no *The Merck Index*, 11<sup>a</sup> Edição, página 266 (1989), o ácido caprílico está registado como tendo uma  $DL_{50}$  (oral, ratos) = 10,08 mg/kg o que não é essencialmente um composto tóxico. De facto, de acordo com a parte 184 do Código de Regulações Federais (CRF), a *Food and Drug Administration* dos EUA concedeu ao ácido caprílico uma afirmação de GRAS (Geralmente Reconhecido como Seguro). Similarmente, de acordo com a parte 172 (CRF), os ácidos gordos livres (e.g., caprílico, cáprico, láurico) e os seus sais metálicos são reconhecidos como aditivos seguros para uso na comida. Como notado por Dimitrijevic et al. (*J. Pharm. Pharmacol.* 53: 149-154, 2001), o decanoato de sódio está aprovado para uso humano no Japão e na Suécia como um intensificador da absorção para produtos de fármaco retais. Adicionalmente, os triglicéridos dos ácidos gordos com comprimento de cadeia média (e.g., três moléculas de ácido gordo com comprimento de cadeia média esterificadas com uma molécula de glicerol) foram estabelecidos como sendo compostos relativamente não tóxicos seguros para uso humano.

Como indicado aqui anteriormente, existem algumas referências que podem sugerir uma ligação entre ácidos gordos com comprimento de cadeia média e atividade antitumor. No entanto, essas referências não ensinam que os compostos da Fórmula I ou da Fórmula II podem exibir uma atividade antitumor sinérgica quando usados em combinação com gemcitabina ou gemcitabina e erlotinib, especialmente contra um cancro agressivo tal como o cancro pancreático. Efetivamente, não era conhecido antes da presente invenção que ácidos gordos com comprimento de cadeia média tais como ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, seus sais metálicos ou triglicéridos

pudessem ser eficazes no tratamento do cancro pancreático. Essa descoberta foi completamente inesperada uma vez que não existem precedentes em que um composto relativamente não tóxico quando usado sozinho (e.g., ácido cáprico, ácido láurico) possa exibir uma atividade antitumor significativa em mamíferos contra o cancro pancreático e subsequentemente possa exibir uma atividade sinérgica (e.g., ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico) quando usado em conjunto com gemcitabina. A falta de atividade antitumor significativa associada a compostos de ácido gordo com comprimento de cadeia média é adicionalmente suportada pelo facto de que não foram registados nenhuns ensaios clínicos do cancro que tivessem sido empreendidos com sucesso com estes compostos.

Embora a presente invenção englobe ácidos gordos com comprimento de cadeia média tendo oito a doze átomos de carbono, os seus ésteres de triglicérido, e triésteres dos ácidos gordos com comprimento de cadeia média com glicerol, será apreciado por qualquer perito na técnica que certas modificações estruturais podem estar dentro do âmbito da invenção. Por exemplo, um análogo de triglicéridos de ácido gordo com comprimento de cadeia média no qual o glicerol está substituído com serinol e assim duas moléculas dos ácidos gordos com comprimento de cadeia média estejam esterificadas com os dois hidroxilos do serinol e uma terceira molécula do ácido gordo com comprimento de cadeia média esteja anexada à função amino do serinol por uma ligação amida constitui um exemplo óbvio. Similarmente, di e monotriglicéridos de ácido gordo com comprimento de cadeia média em que duas moléculas e uma molécula respetivamente de ácido(s) gordo(s) com comprimento de cadeia média estejam esterificadas ao glicerol proporcionam outros exemplos óbvios. Finalmente será apreciado por aqueles peritos na técnica que misturas comercialmente

disponíveis de triglicéridos de cadeia média (e.g., mistura de ésteres de glicerol de ácidos gordos C8 e C10 em proporções variáveis) constituem também exemplos óbvios. Um exemplo de uma tal mistura comercial de triglicéridos de cadeia média é o produto "Premium MCT Gold™" fabricado pela Ultimate Nutrition Inc., Farmington, CT. Este produto contém tricaprilina a 67% e tricaprina a 33%.

Enquanto é possível que, para uso em quimioterapia, os ácidos gordos com comprimento de cadeia média, seus sais metálicos ou triglicéridos possam ser administrados como o químico em bruto ou sozinhos ou com gemcitabina ou com gemcitabina mais erlotinib, é igualmente possível apresentar qualquer um destes ingredientes farmacêuticos ativos como uma formulação ou composição farmacêutica. Estas composições incluem sólidos, líquidos, óleos, emulsões, géis, aerossóis, inalantes, pílulas, pensos, e supositórios.

Uma composição não tóxica é formada pela incorporação de qualquer um dos excipientes normalmente empregues tais como manitol, lactose, trehalose, amido, estearato de magnésio, talco, celulose, celulose de carboximetilo, glucose, sacarose, gelatina, glicerol, carbonato de magnésio, citrato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio, fosfato de sódio, e glicina. Todos os métodos incluem o passo de colocação do(s) ingrediente(s) ativo(s) em associação com o transportador que constitui um ou mais ingredientes acessórios.

Como usado aqui, o termo "farmaceuticamente aceitável" refere-se a fármacos, medicamentos, ingredientes inertes etc., cujo termo descreve, adequado para uso em contacto com os tecidos de humanos sem toxicidade, incompatibilidade, instabilidade, irritação, resposta

alérgica indevidas proporcionais a uma razão benefício/risco razoável. Refere-se preferencialmente a um composto ou composição que esteja aprovado ou seja aprovável por uma agência reguladora do governo federal ou estatal ou listado na Farmacopeia dos E.U.A. ou noutra farmacopeia geralmente reconhecida para uso em animais e mais particularmente em humanos. O termo "veículo farmaceuticamente aceitável" refere-se a uma substância (e.g. um diluente, adjuvante, excipiente, ou transportador) com a qual um composto é administrado, não interferindo essa substância com os efeitos fisiológicos com os compostos da invenção, incluindo mas não se limitando a ácidos gordos com comprimento de cadeia média tais como ácido cáprico ou ácido láurico, seus sais metálicos ou triglicéridos. O termo "composição farmacêutica" refere-se a pelo menos um composto e pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável, com o qual o composto é administrado a um paciente.

"Tratar" ou "tratamento" de qualquer doença ou desordem refere-se, em algumas formas de realização, à melhoria de pelo menos uma doença ou desordem (*i.e.*, detenção ou redução do desenvolvimento da doença ou pelo menos de um dos seus sintomas clínicos). Em certas formas de realização, "tratar" ou "tratamento" refere-se à melhoria de pelo menos um parâmetro físico, o qual pode ou não ser discernível pelo paciente. Em certas formas de realização, "tratar" ou "tratamento" refere-se à inibição da doença ou da desordem, quer fisicamente (e.g., estabilização de um sintoma discernível), fisiologicamente (e.g., estabilização de um parâmetro físico), ou ambas. Em certas formas de realização, "tratar" ou "tratamento" refere-se ao atraso do início da doença ou da desordem. Em algumas formas de realização, o termo "tratar" ou "tratamento" refere-se mais



particularmente a cancros, incluindo cancro pancreático, e engloba qualquer indícios de sucesso no tratamento ou melhoria de patologias ou condições relacionadas com cancros, incluindo a retardação do crescimento do tumor, redução do tamanho de um tumor, redução da proliferação das células cancerígenas, prevenção ou redução da metastização, aumento da esperança de vida ou da sobrevivência de pacientes tendo cancros e redução da toxicidade dos fármacos quimioterapêuticos administrados a um paciente. O termo "tratar" ou "tratamento" inclui qualquer terapia de cancro pancreático existente, quer no local do tumor primário (o pâncreas) ou metastização a outro órgão, e profilaxia do cancro (e.g., metastização a partir do pâncreas para outros órgãos) num mamífero. A referência aqui estende-se à profilaxia dos cancros, e mais particularmente um cancro pancreático estabelecido. Assim, por exemplo, os compostos e composições da presente invenção poderiam ser usados após remoção cirúrgica de um tumor primário, antes da cirurgia ou antes de quimioterapia agressiva ou mesmo quando o paciente está em remissão.

O ácido cáprico ou láurico, seus sais ou triglicéridos da presente invenção pode ser formulado usando ácido cáprico ou láurico, seus sais ou triglicéridos e transportadores farmacêuticamente aceitáveis por métodos conhecidos daqueles peritos na técnica (*Merck Index*, Merck & Co., Rahway, NJ).

Numa forma de realização preferencial, a composição farmacêutica está na forma de qualquer composição adequada para administração oral, sublingual, retal, tópica ou inalação (pulverizador nasal), administração intramuscular, intradérmica, subcutânea, ou intravenosa para uso no tratamento do cancro pancreático.

A invenção proporciona compostos e composições para uso no tratamento das doenças acima mencionadas compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção ou uma composição compreendendo o mesmo, a um sujeito humano, com necessidade dele. Será apreciado que a quantidade de uma composição da invenção requerida para uso no tratamento irá variar com a rota de administração, a extensão ou fase do cancro pancreático a ser tratado, a idade e condição do paciente, e irá em última análise ser à discrição do médico assistente. Como usado aqui, "quantidade terapeuticamente eficaz" ou "quantidade farmacologicamente eficaz" significa a quantidade de composto que, quando administrada a um paciente para tratamento de uma doença, é suficiente para efetivar tal tratamento da doença. A "quantidade terapeuticamente eficaz" irá variar dependendo do composto, da doença e da sua gravidade, e da idade, peso, etc., do paciente tendo a doença a ser tratada ou prevenida. A relativa falta de toxicidade dos compostos observada nos estudos de camundongo *in vivo* (e.g., como observado nos exemplos anexados) quando comparada com terapias contra o cancro padrão permite um uso profilático mais liberal do que seria aconselhável com terapias padrão. A dose de composto na terapia de combinação a ser administrada será em última análise à discrição do oncologista. Em geral, no entanto, a dose de ácidos gordos com comprimento de cadeia média, seus sais metálicos ou triglicéridos no regime de combinação irá estar na gama de cerca de 10 mg/kg a cerca de 90 mg/kg por dia. Mais preferencialmente, a gama irá estar entre 30 mg/kg a 60 mg/kg por dia. A dose desejada pode ser convenientemente apresentada numa dose única ou como doses divididas tomadas a intervalos apropriados, por exemplo como duas, três ou mais doses por dia tal como necessário para efetivar ou originar tratamento do cancro pancreático do paciente.

Noutra forma de realização, a composição farmacêutica está numa forma adequada para administração entérica, através da mucosa (incluindo sublingual, pulmonar e retal), ou parenteral (incluindo intramuscular, intradérmica, subcutânea, e intravenosa). As formulações podem, onde apropriado, ser convenientemente apresentadas em unidades de dosagem discretas e podem ser preparadas por qualquer um dos métodos bem conhecidos na técnica de farmácia. Todos os métodos incluem o passo de colocar em associação o ingrediente farmacêutico ativo com transportadores líquidos ou transportadores sólidos finamente divididos ou ambos e depois, se necessário, a moldagem do produto na forma desejada. Quando desejado podem ser empregues as formulações acima mencionadas adaptadas para originar a libertação sustentada do ingrediente farmacêutico ativo. Formulações de libertação sustentada bem conhecidas na técnica incluem polímeros biocompatíveis (e.g., revestimento entérico do ingrediente farmacêutico ativo para evitar qualquer distúrbio do estômago), lipossomas, injeção por bólus, ou infusão contínua.

Em certas formas de realização, os compostos e a composição de acordo com a invenção podem ser usados em terapia de combinação com pelo menos um outro fármaco quimioterapêutico. Em certas formas de realização, os compostos da invenção podem ser administrados concorrentemente com a administração de outro fármaco quimioterapêutico. Em certas formas de realização, os compostos da invenção podem ser administrados antes da ou subsequente à administração de outro fármaco quimioterapêutico. O pelo menos outro fármaco quimioterapêutico é eficaz no tratamento da mesma ou diferente doença, desordem, ou condição (e.g. cancro pancreático). A terapia pode incluir administração de um ou

mais compostos ou composições farmacêuticas da presente invenção e um ou mais fármacos quimioterapêuticos contanto que a administração combinada não iniba a eficácia terapêutica de um ou mais compostos da presente invenção e/ou não produza efeitos de combinação adversos.

Em certas formas de realização, as composições da presente invenção podem ser administradas concorrentemente com a administração de outro fármaco quimioterapêutico, que pode ser parte da mesma composição farmacêutica como aquela, ou numa composição diferentes daquela, contendo os compostos da presente invenção. Em certas formas de realização, os compostos da presente invenção podem ser administrados antes da ou subsequente à administração de outro fármaco quimioterapêutico. Em certas formas de realização da terapia de combinação, a terapia de combinação compreende a alternância entre a administração de uma composição da presente invenção e uma composição compreendendo outro fármaco quimioterapêutico, e.g., para minimizar efeitos secundários adversos associados a um fármaco particular. Quando um composto da presente invenção é administrado concorrentemente com outro fármaco quimioterapêutico que pode potencialmente produzir efeitos secundários adversos incluindo, mas não se limitando a, toxicidade, o fármaco quimioterapêutico pode ser vantajosamente administrado a uma dose que está abaixo do limite ao qual o efeito secundário adverso é eliciado.

Em certas formas de realização, uma composição farmacêutica pode adicionalmente compreender substâncias para intensificar, modular e/ou controlar a libertação, a biodisponibilidade, a eficácia terapêutica, a potência terapêutica e a estabilidade. Por exemplo, para intensificar a eficácia terapêutica de um composto da presente invenção, o composto pode ser coadministrado com

um ou mais agentes ativos para aumentar a absorção ou difusão do composto a partir do trato gastrointestinal, ou para inibir a degradação do fármaco na circulação sistêmica. Em certas formas de realização, pelo menos um composto da presente invenção pode ser coadministrado com agentes ativos tendo um efeito farmacológico que intensifique a eficácia terapêutica de um composto da Fórmula I ou da Fórmula II (e.g. ácido cáprico, ácido láurico, caprato de sódio, laurato de sódio, triglicérido de ácido cáprico (tricaprina) e triglicérido de ácido láurico (trilaurina)).

Por exemplo, o ácido cáprico ou láurico, seus sais ou triglicéridos podem ser administrados antes da, durante a, ou subsequente à quimioterapia (e.g., antes da, durante a, e/ou subsequente à administração de gemcitabina e/ou erlotinib ou de qualquer outro agente citotóxico que possa ser apropriado para o tratamento do cancro pancreático).

A invenção é adicionalmente ilustrada pelos seguintes exemplos.

### **Exemplos**

Os Exemplos estabelecidos aqui abaixo proporcionam usos exemplares de certos compostos representativos da invenção. Também proporcionados são métodos exemplares para avaliação dos compostos da invenção quanto à citotoxicidade *in vitro* e à eficácia *in vivo*.

**Exemplo 1:** Citotoxicidade *in vitro* de compostos avaliada em células cancerígenas pancreáticas.

Este ensaio foi realizado para determinar o efeito dos compostos da presente invenção na citotoxicidade das

células. Células Panc02 foram incubadas na presença ou ausência de compostos em meio condicionado RPMI-1640. Após incubação de 24 horas, 50  $\mu$ L de brometo de 3-(4,5-dimetilo-2-tiazilo)-2,5-difenilo-2H-tetrazólio (MTT; 2 mg/mL) foram adicionados e adicionalmente incubados durante 4 horas. O sobrenadante foi descartado e 100  $\mu$ L de dimetilosulfóxido (DMSO) foram adicionados. A absorvância foi lida a 570 nm com um leitor de placas ELISA Tecan Sunrise™. O grupo de controlo consistiu em células sem compostos e é referido como 100% de células viáveis. Foi determinada a  $CI_{50}$  usando *software* Prism. A **Tabela 1** representa o efeito ( $CI_{50}$ ) dos compostos nas células cancerígenas pancreáticas (Panc02) numa cultura de células de 24 horas.

Tabela 1: Efeito de compostos selecionados na citotoxicidade de células cancerígenas pancreáticas (Panc02) em culturas de células de 24 horas

Compostos	$IC_{50}$ (mM)
Ácido decanoico	0,63
Decanoato de sódio	0,52
Dodecanoato de sódio	0,15

Como pode ser apreciado, todos os três compostos testados têm atividade antitumor contra células Panc02.

**Exemplo 2:** Validação da eficácia antitumor do decanoato de sódio em combinação com gemcitabina no modelo de cancro pancreático de camundongo Panc02.

A Panc02 singénica é uma linha de células tumorais de adenocarcinoma pancreático obtida do NCI (0507232). As células Panc02 são positivas para Ki-Ras, p53, HerNEU e CDC. Panc02 foram crescidas em RPMI-1640 contendo soro bovino fetal a 10%. Ao dia 0, 50  $\mu$ L de  $7,5 \times 10^5$  de células

Panc02 viáveis foram intradermicamente injetadas para produzir tumores localizados em camundongos C57BL/6 com 6 a 8 semanas de idade. Os animais foram depois monitorizados em série por palpação manual para evidência do tumor. Os camundongos foram depois tratados todos os dias com administração oral do veículo (controle negativo), ou decanoato de sódio e com injeção intraperitoneal de gemcitabina (50 mg/kg) aos dias 21, 25, 35 e 42. Os camundongos foram sacrificados entre os dias 36 a 50. O volume do tumor em série foi obtido por medições do diâmetro bidimensional com paquímetros, usando a fórmula  $0,4 (a \times b^2)$  onde "a" era o diâmetro principal do tumor e "b" o diâmetro perpendicular menor. Os tumores foram palpáveis, em geral, 3-5 dias pós-inoculação. A percentagem de crescimento do tumor é registada como a percentagem de crescimento do tumor pancreático num dado dia relativamente àquele crescimento que é observado no primeiro dia de tratamento com ácido gordo com comprimento de cadeia média, ou sal de sódio ou triglicérido ou veículo (controle). T/C é definido como:  $\text{Crescimento do Tumor Tratado (\%)} / \text{Crescimento do Tumor de Controle (\%)}$ .

A **Figura 1** representa a eficácia antitumor da administração oral do decanoato de sódio (100 mg/kg) e da gemcitabina (i.v., 50 mg/kg) no cancro pancreático Panc02. A gemcitabina induz uma inibição significativa ( $p < 0,05$ ) do crescimento do tumor do dia 27 ao 34 com uma T/C de 55 a 78%. O decanoato de sódio induz uma inibição significativa ( $p < 0,05$ ) do crescimento do tumor do dia 23 ao 44 com uma T/C de 26% a 58%. Esta inibição é comparável com aquela que é observada com a gemcitabina.

A **Figura 2** mostra a eficácia antitumor da administração oral do decanoato de sódio (100, 200 e 400 mg/kg) e da

combinação da gemcitabina (iv) com o decanoato de sódio (oral) no cancro pancreático Panc02. A gemcitabina induz uma inibição significativa ( $p < 0,05$ ) do crescimento do tumor do dia 23 ao 37. Foi observada uma T/C  $< 40\%$  aos dias 23, 25 e 37. O decanoato de sódio induz uma inibição significativa ( $p < 0,05$ ) do crescimento do tumor de uma maneira dependente da dose. Foi observado um valor  $p$  significativo ( $p < 0,05$ ) comparado com o controlo na inibição do crescimento do tumor do dia 23 ao 37 quando usado a uma concentração de 400 mg/kg do decanoato de sódio. Foi observada uma T/C  $< 40\%$  aos dias 23 e 25. O regime de combinação (gemcitabina + decanoato de sódio, 400 mg/kg) induz uma inibição significativa do valor  $p$  ( $p < 0,05$ ) do crescimento do tumor e uma T/C  $< 40\%$  do dia 23 ao 27. A inibição do crescimento do tumor induzida pela terapia de combinação foi significativa ( $p < 0,05$ ) comparada com a gemcitabina sozinha ao dia 23, 25 e 30 a 39. Os camundongos foram sacrificados ao dia 37.

A **Figura 2** mostra que um efeito antitumor significativo é observado com a combinação da gemcitabina, o fármaco padrão, e do decanoato de sódio relativamente à gemcitabina sozinha. Além do mais, este efeito anticancro significativo é o resultado de um efeito imprevisto ou sinérgico entre a gemcitabina e o decanoato de sódio porque sem uma atividade sinérgica, não seria observada significância estatística. Adicionalmente, o uso de uma concentração aumentada da gemcitabina não replica esta atividade uma vez que é observada mortalidade.

A **Figura 3** representa o efeito antitumor do decanoato de sódio em combinação com uma dose subterapêutica de gemcitabina (25 mg/kg) no cancro pancreático Panc02 do dia 21 ao 32. A gemcitabina a 25 mg/kg induz uma inibição



significativa ( $p < 0,05$ ) do crescimento do tumor ao dia 39 com nenhuma atividade terapêutica ( $T/C > 40$ ). A combinação de decanoato de sódio com a gemcitabina a 25 mg/kg induz uma inibição significativa do valor  $p$  ( $p < 0,05$ ) do crescimento do tumor do dia 24 ao 44 com uma  $T/C < 40$  aos dias 25 e 28. Além do mais, a inibição do crescimento do tumor induzida pela terapia de combinação (decanoato de sódio + gemcitabina 25 mg/kg) foi significativa ( $p < 0,05$ ) comparada com a gemcitabina sozinha ao dia 25 ao 32. Estes dados indicam claramente a atividade sinérgica entre a gemcitabina e o decanoato de sódio do dia 25 ao 32.

Ao contrário do exemplo descrito nas **Figuras 1 e 2**, os animais tratados com PBI-1402 ou gemcitabina sozinha não exibiram atividades anticâncer na fase inicial do tratamento. A falta de atividade nesta experiência (**Figura 3**) reflete provavelmente um crescimento menos agressivo do tumor até ao dia 36, seguido por um crescimento exponencial do dia 36 ao 45 onde a gemcitabina exibe atividade anticâncer.

A **Figura 4** representa o efeito antitumor do decanoato de sódio em combinação com uma dose subterapêutica de gemcitabina (10 mg/kg) no câncer pancreático Panc02 do dia 21 ao 36. A gemcitabina a 10 mg/kg induz uma inibição significativa ( $p < 0,05$ ) do crescimento do tumor ao dia 41 com nenhuma  $T/C > 40$ . A combinação do decanoato de sódio com a gemcitabina a 10 mg/kg induz uma inibição significativa do valor  $p$  ( $p < 0,05$ ) do crescimento do tumor aos dias 25, 32 e 39 ao 44 com uma  $T/C < 40$  ao dia 25. Além do mais, a inibição do crescimento do tumor induzida pela terapia de combinação (decanoato de sódio + gemcitabina 10 mg/kg) foi significativa ( $p < 0,05$ ) comparada com a gemcitabina sozinha aos dias 25 e 36. Estes dados indicam

claramente a atividade sinérgica entre a gemcitabina e o decanoato de sódio do dia 25 ao 36.

Ao contrário do exemplo descrito nas **Figuras 1 e 2**, os animais tratados com PBI-1402 ou gemcitabina sozinha não exibiram atividades anticâncer na fase inicial do tratamento. A falta de atividade nesta experiência (**Figura 4**) reflete provavelmente um crescimento menos agressivo do tumor até ao dia 36, seguido por um crescimento exponencial do dia 36 ao 45 onde a gemcitabina exibe atividade anticâncer.

**Exemplo 3:** Validação da eficácia antitumor do decanoato de sódio em combinação com a gemcitabina no modelo de câncer pancreático ortotópico de camundongo Panc02.

Ao dia 0, 0,50 µL de  $1 \times 10^6$  células Panc02 viáveis por mL foram injetados no pâncreas para produzir tumores ortotópicos em camundongos C57BL/6 com 6 a 8 semanas de idade. Os camundongos foram depois tratados todos os dias com administração oral do veículo (controle negativo), ou decanoato de sódio e com injeção intraperitoneal de gemcitabina (50 mg/kg) uma vez por semana (dia 1, 8, 15, etc.). O ponto final experimental (morte) foi definido como o momento no tempo ao qual os camundongos desenvolveram um abdômen distendido devido a ascites ou exibiram comportamento moribundo, altura em que os animais foram eutanasiados e examinados.

Após injeção ortotópica de células Panc02 no pâncreas, todos os animais desenvolveram tumores que eram palpáveis. Os camundongos desenvolveram ascites com metástases abdominais. As metástases foram maioritariamente observadas no fígado, no ducto biliar, no baço, no diafragma, e nos

mesentéricos. A **Figura 5** mostra a eficácia antitumor da administração oral do decanoato de sódio (200 mg/kg) em combinação com a gemcitabina (i.v.) comparada com a gemcitabina sozinha no modelo de cancro pancreático ortotópico Panc02. Os camundongos tratados com gemcitabina e uma combinação de gemcitabina e decanoato de sódio mostraram sobrevivência prolongada comparada com camundongos que haviam recebido veículo (controle). A sobrevivência média foi de 71 dias para os camundongos tratados com gemcitabina comparada com 48 dias nos camundongos de controle. Os camundongos tratados com gemcitabina que haviam recebido decanoato de sódio sobreviveram uma média de 88 dias.

A **Tabela 2** representa a percentagem de sobrevivência dos camundongos no controle *versus* os grupos tratados. Ao dia 58, nenhuma sobrevivência foi observada no grupo de controle, comparada com uma sobrevivência de 86% e de 75% no grupo tratado com gemcitabina e com gemcitabina + decanoato de sódio, respetivamente. A partir do dia 72 até ao dia 87, o tratamento com a terapia de combinação (gemcitabina + decanoato de sódio) induz perto de duas vezes a sobrevivência dos camundongos comparada com a gemcitabina sozinha. Ao dia 92, todos os camundongos estão mortos no grupo tratado com gemcitabina comparados com a sobrevivência de 25% observada no grupo tratado com gemcitabina + decanoato de sódio. Os restantes camundongos na terapia de combinação estão ainda vivos após 100 dias de tratamento.

**Tabela 2:** Efeito da administração oral do decanoato de sódio em combinação com a gemcitabina na sobrevivência dos camundongos

Dias	Grupos	% Sobrevivência
58	Controlo	0
	Gemcitabina	86
	Gemcitabina + decanoato de sódio	75
72	Controlo	0
	Gemcitabina	42
	Gemcitabina + decanoato de sódio	75
83	Controlo	0
	Gemcitabina	28
	Gemcitabina + decanoato de sódio	50
87	Controlo	0
	Gemcitabina	14
	Gemcitabina + decanoato de sódio	25
92	Controlo	0
	Gemcitabina	0
	Gemcitabina + decanoato de sódio	25

**Exemplo 4:** Validação da eficácia antitumor do decanoato de sódio em combinação com a gemcitabina no modelo de cancro pancreático de camundongo Panc02.

O efeito do dodecanoato de sódio e da gemcitabina no cancro pancreático Panc02 foi determinado como descrito no Exemplo 2.

A **Figura 6** representa a eficácia antitumor da administração oral do decanoato de sódio (200 mg/kg) e da gemcitabina (i.v., 50 mg/kg) no cancro pancreático Panc02. A gemcitabina induz uma inibição significativa ( $p < 0,05$ ) do crescimento do tumor ao dia 44 com uma T/C de 64% a 77%. O decanoato de sódio induz uma inibição significativa do

valor  $p$  ( $p < 0,05$ ) do crescimento do tumor ao dia 44 com uma T/C de 64% a 74%. O regime de combinação (gemcitabina + decanoato de sódio, 200 mg/kg) induz uma inibição significativa ( $p < 0,05$ ) do crescimento do tumor e uma T/C  $< 40\%$  do dia 16 ao 44.

A **Figura 6** mostra que um efeito antitumor significativo é observado com a combinação da gemcitabina, o fármaco padrão, e do decanoato de sódio relativamente à gemcitabina sozinha. Além do mais, este efeito anticâncer significativo é o resultado de um efeito imprevisto ou sinérgico entre a gemcitabina e o decanoato de sódio porque sem uma atividade sinérgica, não seria observada significância estatística. Adicionalmente, o uso de uma concentração aumentada da gemcitabina não replica esta atividade uma vez que é observada mortalidade.

**Exemplo 5:** Validação da eficácia antitumor da tricaprina em combinação com a gemcitabina no modelo de cancro pancreático ortotópico de camundongo Panc02.

O efeito da gemcitabina e da tricaprina no cancro pancreático ortotópico Panc02 foi determinado como descrito no Exemplo 3.

A **Figura 7** mostra a eficácia antitumor da administração oral da tricaprina (600 mg/kg) em combinação com a gemcitabina (i.v., 50 mg/kg) comparada com a gemcitabina sozinha no modelo de cancro pancreático ortotópico Panc02. Os camundongos tratados com gemcitabina e uma combinação de gemcitabina e tricaprina exibiram sobrevivência prolongada comparada com camundongos que haviam recebido veículo (controle). A sobrevivência média foi de 53,5 dias para os camundongos tratados com gemcitabina comparada com 52 dias

nos camundongos de controlo. Os camundongos tratados com gemcitabina que haviam recebido tricaprina sobreviveram uma média de 64 dias.

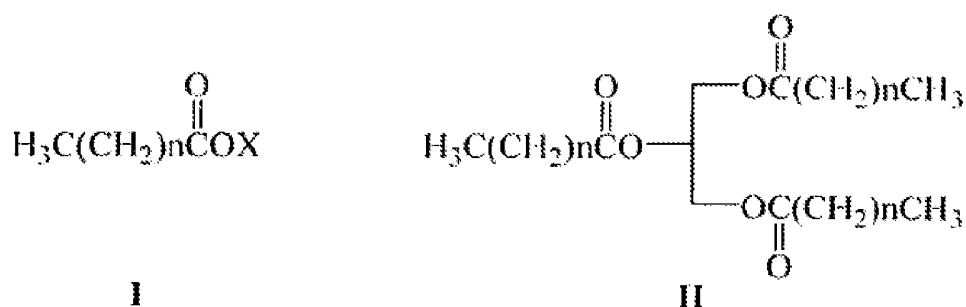
Todos os termos técnicos e científicos usados aqui têm o mesmo significado como comumente entendido por um perito ordinário na técnica à qual a invenção pertence. Por conveniência, o significado de certos termos e frases usados aqui é proporcionado.

Dever ser notado que as formas singulares "um" e "o" incluem referentes plurais a não ser que o conteúdo dite claramente de outro modo. Assim, por exemplo, a referência a uma composição contendo "um composto" inclui uma mistura de dois ou mais compostos. Deve ser também notado que o termo "ou" é geralmente empregue no seu sentido incluindo "e/ou" a não ser que o conteúdo dite claramente de outro modo.

Lisboa, 06 de Junho de 2013

## REIVINDICAÇÕES

1. Um composto representado pela Fórmula I ou pela Fórmula II:



em que n é 6-10 e X é hidrogénio, um contraíção monocatiónico metálico ou um contraíção dicatiónico; para uso no tratamento do cancro pancreático num paciente humano, em combinação com gemcitabina.

2. O composto da reivindicação 1 para o uso de acordo com a reivindicação 1, para uso em combinação com gemcitabina e erlotinib.
3. O composto da reivindicação 1 ou da reivindicação 2 para o uso de acordo com a reivindicação 1, em que o contraíção monocatiónico metálico ou o contraíção dicatiónico é selecionado de sódio, potássio, cálcio e magnésio.
4. O composto da reivindicação 1 ou da reivindicação 2 para o uso de acordo com a reivindicação 1, o qual é ácido cáprico ou ácido láurico.
5. O composto da reivindicação 3 para o uso de acordo com a reivindicação 1, o qual é caprato de sódio ou laurato de sódio.

6. O composto da reivindicação 1 ou da reivindicação 2 para o uso de acordo com a reivindicação 1, o qual é triglicérido de ácido cáprico (tricaprina) ou triglicérido de ácido láurico (trilaurina).
7. O composto de qualquer uma das reivindicações 1 a 6 para o uso de acordo com a reivindicação 1, para uso de acordo com um regime de dosagem proporcionando uma atividade antitumor sinérgica no tratamento do cancro pancreático.
8. Um produto contendo um composto como definido na reivindicação 1 e gemcitabina, como uma preparação combinada para uso simultâneo, sequencial ou separado no tratamento do cancro pancreático num paciente humano.
9. O produto da reivindicação 8, contendo adicionalmente erlotinib.
10. O produto da reivindicação 8 ou da reivindicação 9, em que o contraíão monocatiónico metálico ou o contraíão dicatiónico é seleccionado de sódio, potássio, cálcio e magnésio.
11. O produto da reivindicação 8 ou da reivindicação 9, em que o composto é ácido cáprico ou ácido láurico.
12. O produto da reivindicação 10, em que o composto é caprato de sódio ou laurato de sódio.
13. O produto da reivindicação 8 ou da reivindicação 9, em que o composto é triglicérido de ácido cáprico



(tricaprina) ou triglicérido de ácido láurico (trilaurina).

- 14.** O produto de qualquer uma das reivindicações 8 a 13, em que o composto e a gemcitabina ou a gemcitabina e o erlotinib são formulados numa combinação de regime de dosagem proporcionando uma atividade antitumor sinérgica para o tratamento do cancro pancreático.

Lisboa, 06 de junho de 2013

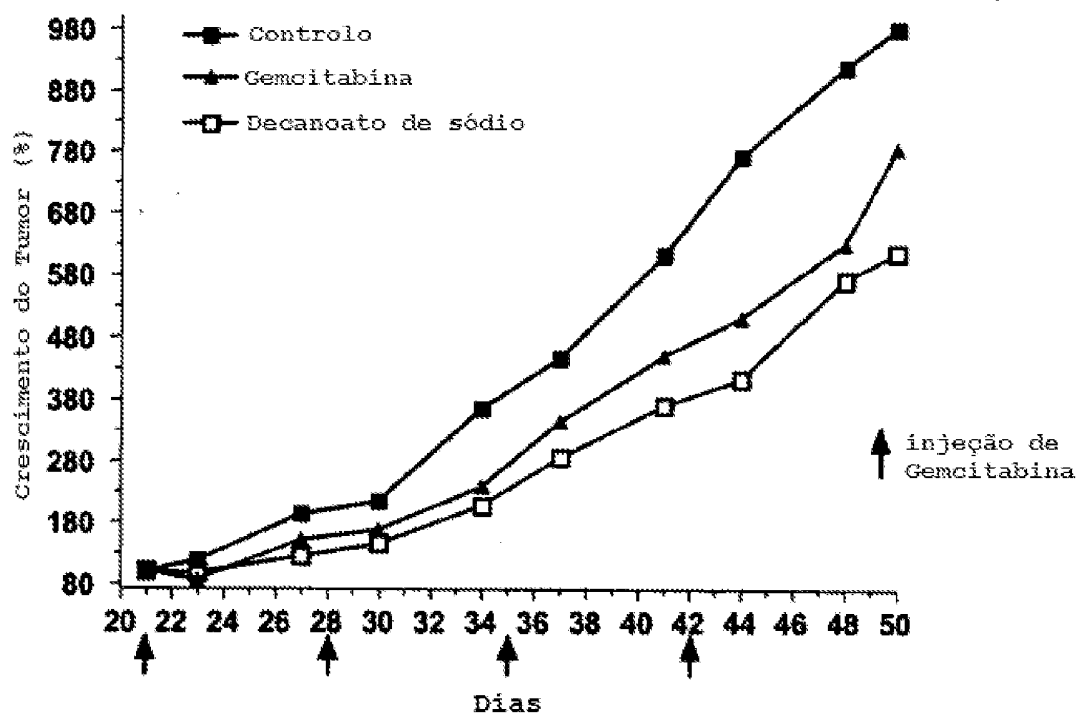


Figura 1

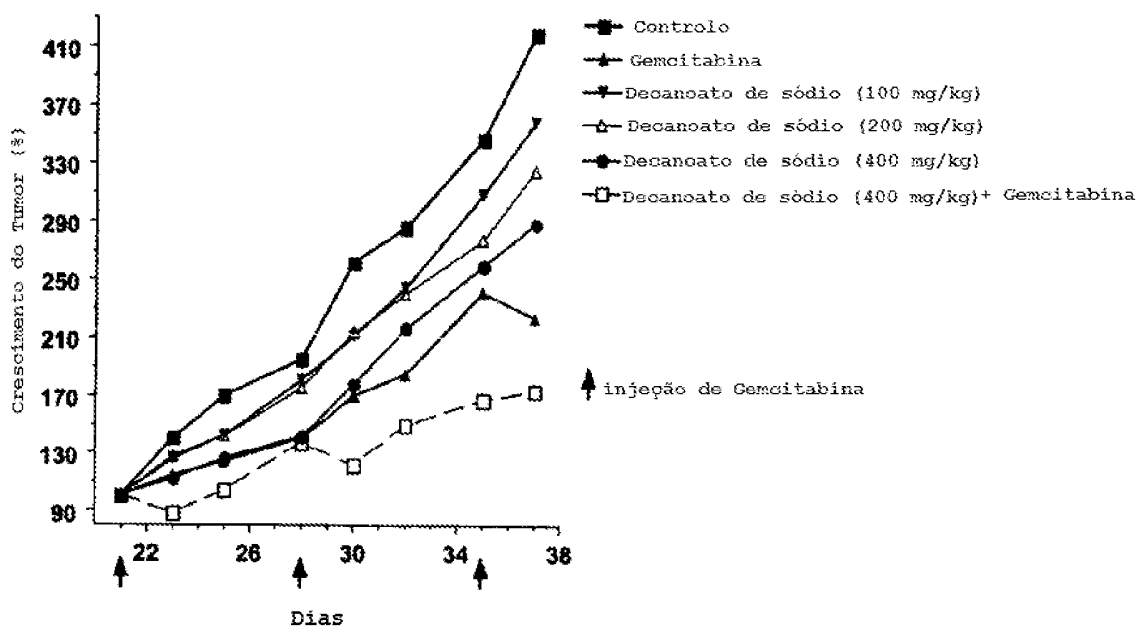


Figura 2

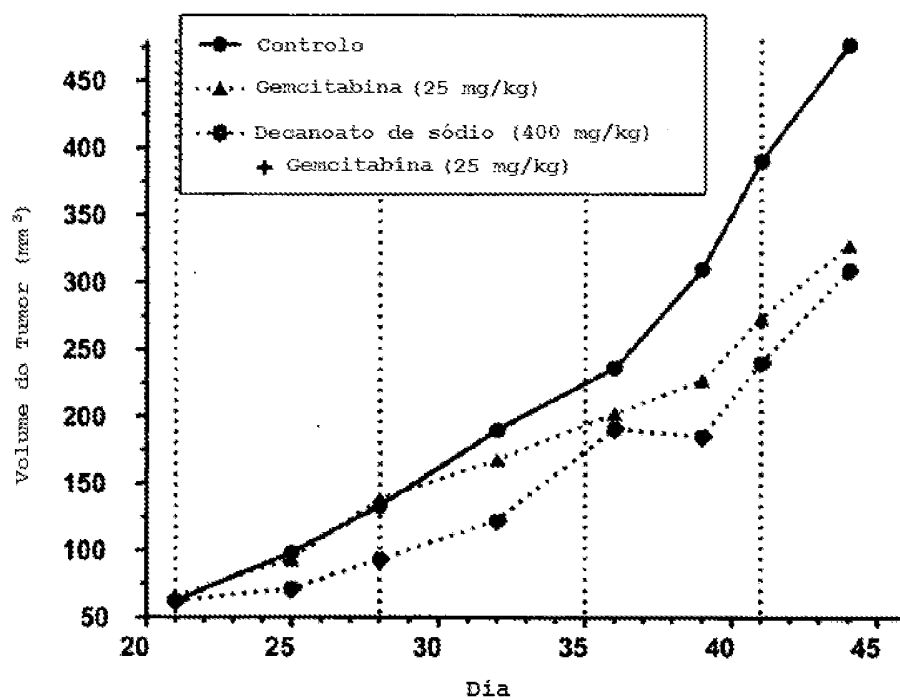


Figura 3

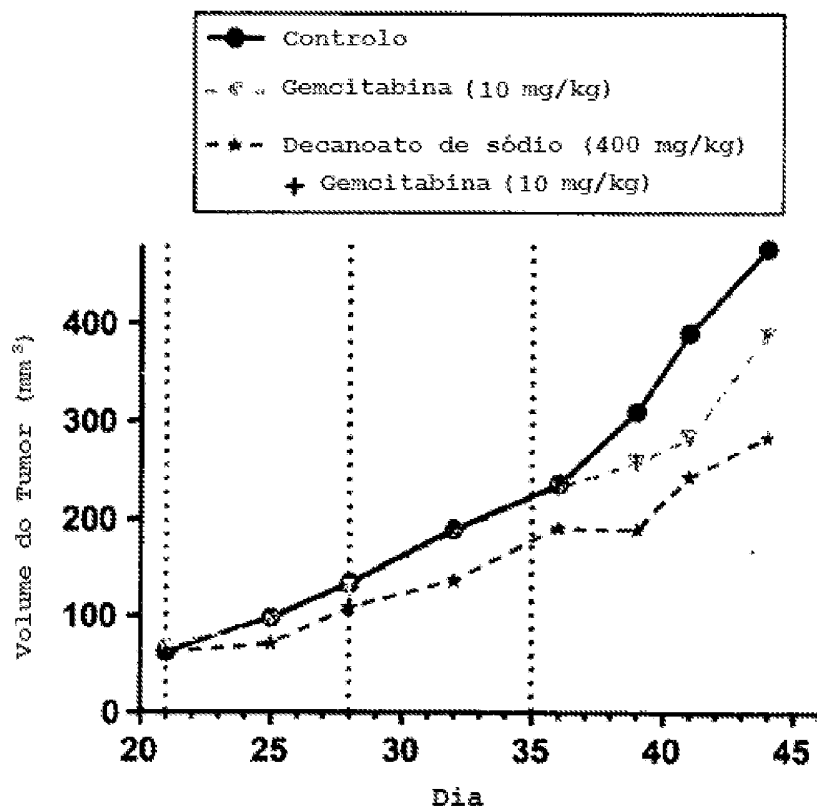


Figura 4

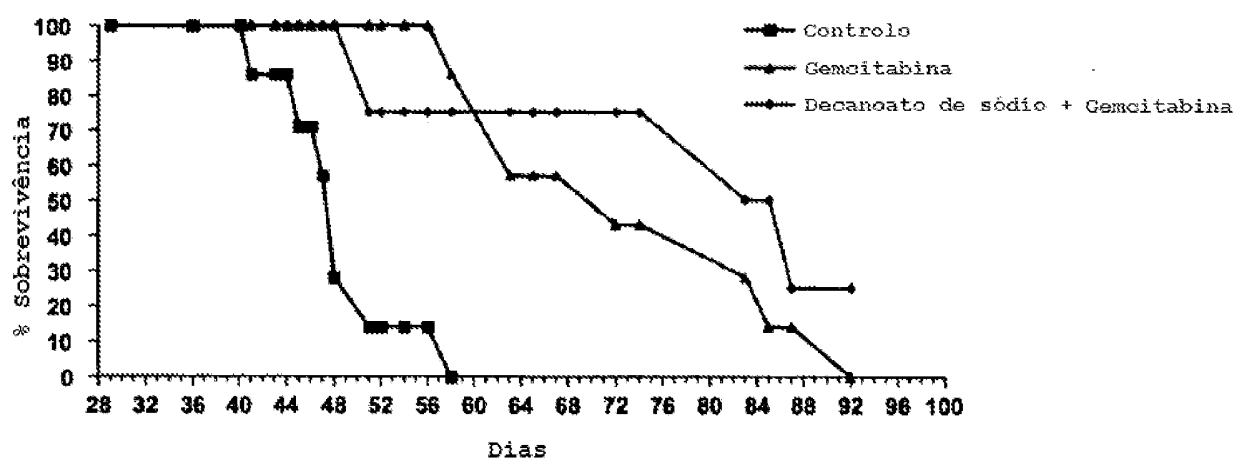


Figura 5

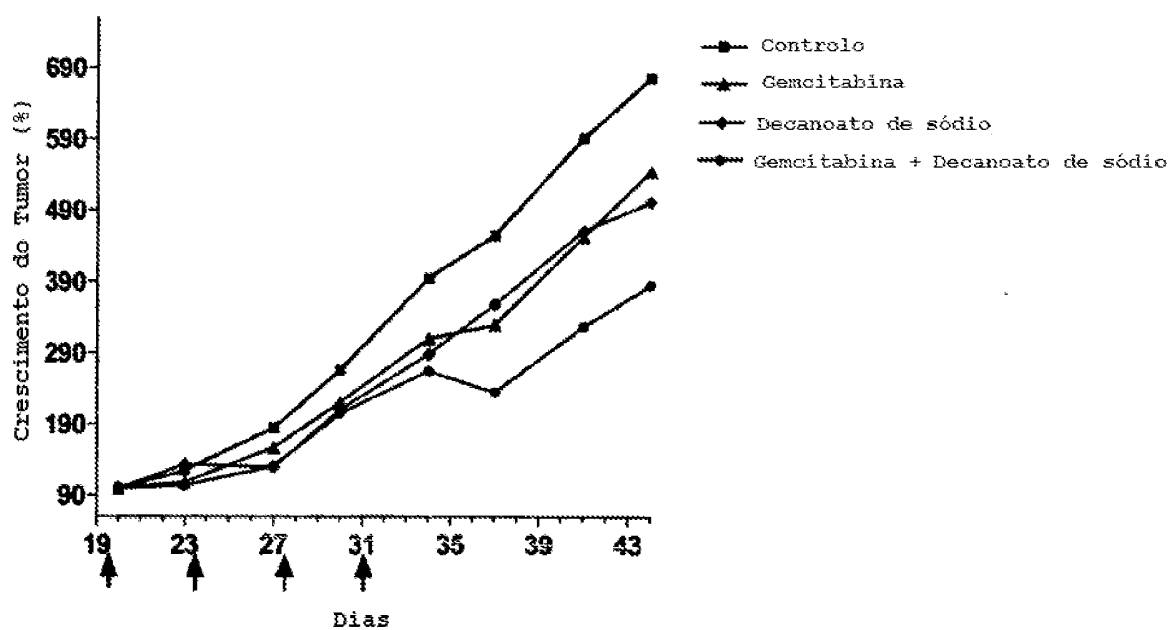


Figura 6

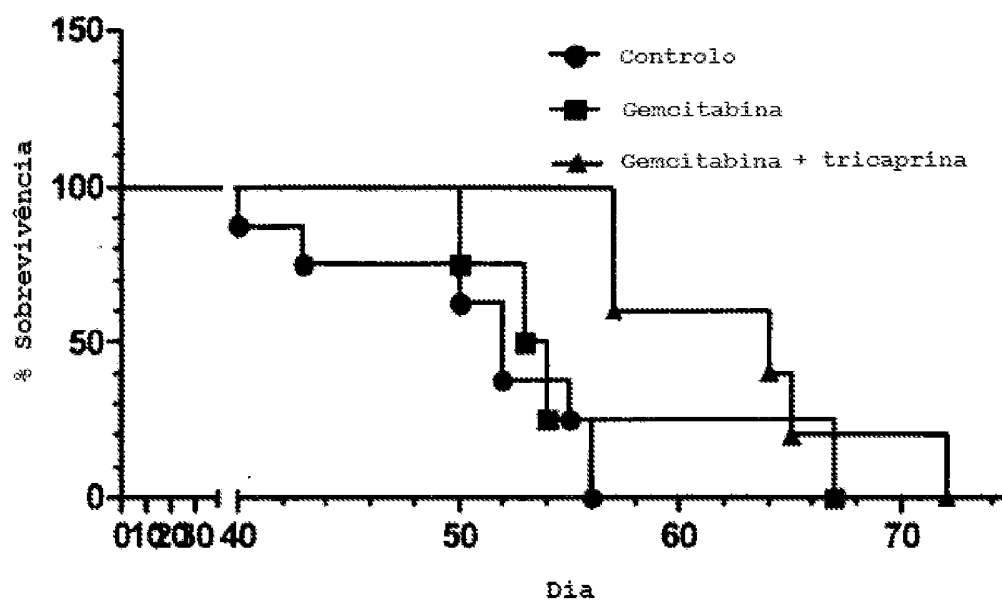


Figura 7