



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

(21) **PI 0713402-9 A2**

(22) Data de Depósito: 17/04/2007
(43) Data da Publicação: 13/03/2012
(RPI 2149)



(51) *Int.Cl.:*

A61K 38/22

A61P 35/00

A61K 31/4164

(54) Título: USO DA TIMOSINA ALFA 1 PARA PREPARAR UM MEDICAMENTO PARA O TRATAMENTO DO MELANOMA MELIGNO EM ESTÁGIO IV

(30) Prioridade Unionista: 15/06/2006 US 11/424,425, 12/04/2007 US 11/734,592, 12/04/2007 US 11/734,592

(73) Titular(es): Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.P.A.

(72) Inventor(es): Paolo Carminati, Roberto Camerini

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007053712 de 17/04/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/144218 de 21/12/2007

(57) Resumo: USO DA TIMOSINA ALFA 1 PARA PREPARAR UM MEDICAMENTO PARA O TRATAMENTO DO MELANOMA MALIGNO EM ESTÁGIO IV. A presente invenção refere-se ao uso da timosina alfa em combinação com a dacarbazina e opcionalmente com Interferona alfa para preparar um medicamento para o tratamento do melanoma maligno no estágio IV, caracterizado por metástase distante não-operável.



PI0713402-9

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "USO DA TIMOSINA ALFA 1 PARA PREPARAR UM MEDICAMENTO PARA O TRATAMENTO DO MELANOMA MALIGNO EM ESTÁGIO IV".

Campo da Invenção

5 A presente invenção refere-se ao uso da timosina alfa 1 em combinação com a dacarbazina e opcionalmente com o Interferona alfa, para preparar um medicamento para o tratamento do melanoma maligno no estágio IV.

Antecedentes da Invenção

10 O melanoma é um tumor maligno dos melanócitos, que são células derivadas da crista neural.

Os melanomas são encontrados primariamente em áreas normais da pele, mas podem também ocorrer em outras superfícies mucosais.

15 Verrugas ou manchas na pele podem ser suspeitas de mudanças malignas se elas aparecerem mais escuras ou tiverem descoloração variável, ou se houver coceira, aumento no tamanho, ou desenvolvimento de satélites.

20 O melanoma é raro já que ele é muito mais provável de metastizar do que outros tipos de câncer, e pode se alastrar a nódulos linfáticos distantes ou regionais, ou para qualquer um dos sistemas de órgãos principais do corpo.

Os locais mais comuns de metástase além da pele são o pulmão, fígado, cérebro e nódulos linfáticos.

25 A apresentação clínica do melanoma maligno de estágio IV ("melanoma de alto risco" ou "H-RM") variará dependendo do estágio e local(ais) de complicação sistemática.

O melanoma ocorre mais freqüentemente em homens e é encontrado em adultos de todas as idades.

30 A Sociedade Americana do Câncer ("ACS") estimou o número de novos casos de todos os melanomas de pele para 2005 em 59,580 e o número de mortes em 7.770.

O HR-M estima aproximadamente 22% de todos os casos de

melanoma maligno cutâneo e é associado a uma alta taxa de mortalidade.

Vários fatores de risco foram identificados para o melanoma. Acredita-se que a exposição à luz solar (isto é, radiação ultravioleta) é o fator etiológico primário no desenvolvimento do melanoma, que é consistente com
5 taxas de incidência mais altas em populações com menos melanina fotoprotetora que vivem próximas ao equador.

Outros fatores de risco conhecidos para o melanoma incluem: genética, onde 5 - 10% dos pacientes com melanoma têm um histórico familiar da doença; verrugas displásicas/atípicas; complexão (indivíduos de pele
10 clara, indivíduos ruivos, louros, e indivíduos com uma alta tendência a sardas são considerados de alto risco para o desenvolvimento de melanoma); e histórico de queimaduras do sol de irritação severa.

Os pacientes diagnosticados com H-RM têm um prognóstico notavelmente pior do que os pacientes cujos tumores são de invasão/espessura mínima e são localmente confinados.
15

Um número de fatores clínicos chave foi identificado como indicadores de prognósticos para melanoma, incluindo: idade, sexo, características do tumor primário (por exemplo, localização anatômica, tamanho, nível de Clark, espessura de Breslow, tipo histopatológico, ulceração, reação inflamatória); e envolvimento de nódulo linfático.
20

O H-RM é geralmente uma doença fatal devido à ausência de opções terapêuticas adequadas.

O H-RM é caracterizado por tumores da pele que metastizam para virtualmente cada órgão. A apresentação clínica do H-RM varia de acordo com o estágio e local(ais) de complicação sistêmica.
25

O estágio anterior do melanoma maligno sem metástase é tratado por excisão cirúrgica de campo amplo e tem uma alta taxa de cura. Enquanto a remoção de nódulo linfático regional em adição à excisão cirúrgica de campo amplo do tumor primário pode ser bem-sucedida no melanoma maligno de estágio III.
30

No melanoma maligno de estágio IV, caracterizado pelas metástases distantes não-operáveis, não existe tratamento atualmente disponível.

Uma vez que o processo metastático tenha iniciado, o tumor torna-se crescentemente resistente aos métodos atuais de terapia.

A timosina alfa 1 é um composto bem-conhecido no meio médico.

5 A administração subcutânea de 1 ou 10 mg por dia de timosina alfa 1 em ratos sem pêlo previamente inoculados com células cancerígenas do pulmão de células não-pequenas humanas ("NSCLC") diminuíram significativamente o volume de tumor.

10 Metástases pulmonares em ratos com fibrosarcoma induzido por metilcolantreno foram também reduzidas por timosina alfa 1, e o crescimento do sarcoma local bem como as metástases no fígado e no pulmão das células de linfossarcoma foram significativamente reduzidos em ratos BALB/c tratados com timosina alfa 1.

15 No Int. J. Immunopharmacol. 2000; 22:1067-76, duas experiências são relatadas:

- 1) O uso da Dacarbazina (DTIC) (850 mg/m² i.v. no dia 1) + timosina alfa 1 (2 mg s.c. nos dias 4 - 7) em combinação com o interleuquina-2 (18 MU/m² i.v. no dias 8 - 12). Cada ciclo durou 21 dias.
- 20 2) O uso de DTIC (200 mg/m² i.v. nos dias 1 - 4) + timosina alfa 1 (1 mg s.c. nos dias 8 - 11 e 15 - 18) em combinação com o interferona alfa (3 MIU i.m. nos dias 11 e 18). Cada ciclo durou 28 dias.

25 Essas experiências mostraram que esses tratamentos melhoraram a resposta imune de hospedeiro em pacientes com H-RM e prolongaram as suas sobrevidas.

30 Anais de Oncologia de 1994; 5:741-46, referem-se ao uso da dacarbazina (850 mg/m² i.v. no dia 1) em combinação com a timosina alfa 1 (2 mg s.c. nos dias 4 - 7) e IL-2 (18 MIU i.v. nos dias 8 - 12) em pacientes com H-RM. Cada ciclo durou 21 dias.

Favalli (1993; Terapia de Combinação em Melanoma Maligno. Terceiro Simpósio Internacional em Terapias de Combinação, Houston, TX:

Instituto para Estudos Avançados em Imunologia & Envelhecimento) ensina sobre o uso da timosina alfa 1 (1 mg s.c. nos dias 8 - 11 e 15 - 18) em combinação com a dacarbazina (200 mg/m² i.v. nos dias 1 - 4) e IFN α (3 MIU i.m. nos dias 11 - 18) em pacientes com melanoma maligno. Cada ciclo durou 28 dias.

O desenvolvimento atual de terapias alternativas para H-RM é direcionado às imunoterapias. Os agentes imunoterápicos adjuvantes projetados para aumentar a resposta imune estão sob desenvolvimento e incluem vacinas de melanoma, interferonas ("IFNs"), interleuquina-2 ("IL-2"), e linfócitos infiltrados em tumor, e vacinas de DNA à base de plasmídeo.

Testes estão sendo conduzidos para avaliar agentes imunoterápicos alternativos em pacientes com H-RM geralmente resultaram resultados menos encorajadores (Cancer Inves. 23:323-37; 2005). Em geral, grandes testes aleatórios não forneceram qualquer evidência de benefício clínico significativo, apesar dos resultados promissores iniciais.

Enquanto a incidência anual de melanoma maligno está em crescimento, estudos a longo prazo demonstram que opções terapêuticas atuais, para melanoma maligno em estágio IV caracterizado por metástases distantes não-operáveis, somente produzem resultados limitados com pouco impacto na sobrevida geral do paciente.

Testes conduzidos com as interferonas e interleuquinas em combinação com dacarbazina não demonstraram uma vantagem clínica sobre a monoterapia com dacarbazina em melanoma avançado. Os agentes imunoterápicos em combinação com linfócitos ativados por linfoquina descobriram-se melhorar as taxas de resposta ou afetam remissões duráveis.

DTIC é atualmente o único agente quimioterápico aprovado para uso em melanoma metastático. A eficácia da dacarbazina no tratamento de melanoma metastático é muito dependente do sítio da doença, e de acordo com as publicações e resumos mais recentes (Journal of Clinical Oncology e ASCO annual meeting proceedings, 2004), as respostas gerais reais a DTIC são 5,5 - 6,8%, com respostas sendo de vida curta (isto é, três a seis meses). Não há evidência de que essas respostas têm qualquer efeito na so-

brevia geral do paciente.

Outros fármacos investigados para uso sozinhos ou em combinação com dacarbazina, incluem: agentes alquilantes e nitrosuréis; alcalóides de vinca; compostos de platina; agentes hormonais; e agentes derivados de plantas (paclitaxel (Taxol), coumarina). Nenhum desses fármacos, ou sozinhos ou em combinação com dacarbazina e/ou Interferona alfa, foi mostrado como sendo mais efetivo do que a dacarbazina sozinha (Cancer Medicine, Ed. 5 2000; p. 1849-69) e são considerados úteis somente para alívio sintomático.

No campo médico, há uma necessidade urgente em desenvolver novas terapias para melanoma maligno de estágio IV caracterizado por metástases distantes não-operáveis.

Como mencionado acima até agora, DTIC é atualmente o único agente quimioterápico aprovado para uso em melanoma metastático. As respostas gerais reais para DTIC são 5,5 – 6,8%; e não há evidência de que essas respostas têm qualquer efeito na sobrevida geral do paciente.

Até agora, o uso de timosina alfa 1 (a) em uma dose maior do que 1 mg/s.c. em combinação com dacarbazina e/ou Interferona alfa; para preparar um medicamento para o tratamento de melanoma maligno em estágio IV caracterizado por metástases distantes não-operáveis, não era conhecido na técnica.

Descrição da Invenção

Descobriu-se que doses relativamente altas de timosina alfa 1 em combinação com dacarbazina, e opcionalmente Interferona alfa, são úteis para tratar melanoma maligno em estágio IV caracterizado por metástases distantes não-operáveis, particularmente em pacientes tendo nível de soro normal de LDH (lactato desidrogenase).

Para propósitos da presente invenção, a frase "doses relativamente altas" à medida que pertence à timosina alfa 1 deve ser entendida como significando doses em excesso de aproximadamente 1 mg por administração parenteral, por exemplo, subcutânea.

Para propósitos da presente invenção, a frase "baixo nível de

soro de LDH (lactato desidrogenase)" deve ser entendida como significando níveis abaixo de aproximadamente 460 U/L (níveis normais são de 96 a 460 U/L).

É, portanto, um objetivo da presente invenção fornecer um uso
5 de timosina alfa 1 em uma dose maior do que 1 mg/dia/s.c., em combinação com dacarbazina, e opcionalmente Interferona alfa, para preparar um medicamento para o tratamento de melanoma maligno em estágio IV caracterizado por metástases distantes não-operáveis; no qual:

timosina alfa 1 é administrada em uma dose de 1,1 a 7 mg/dia/
10 s.c.; a dose preferencial é de 1,6 a 6,4 mg/dia/s.c.; a dose mais preferencial é 1,6; 3,2; e 6,4 mg/dia/s.c.;

dacarbazina é administrada em uma dose de 500 a 1100 mg/m²/
dia/i.v.; a dose preferencial é 800 mg/m²/dia/i.v.; e

interferona alfa é administrada em uma dose de 2 a 4 MIU/dia/
15 s.c.; a dose preferencial é 3 MIU/dia/s.c.

Em aspectos ainda adicionais da invenção são fornecidos métodos para tratar melanoma maligno em pacientes exigindo os mesmos. Em uma modalidade, o método inclui administrar uma combinação de timosina alfa 1 e dacarbazina, e opcionalmente Interferona alfa, a um paciente em
20 necessidade dessa. Como administrado aqui, a combinação de timosina alfa 1 e dacarbazina nas quantidades descritas aqui fornece vantagens terapêuticas sobre a administração de qualquer agente sozinho ou combinações da técnica anterior dos ingredientes no tratamento de melanomas, incluindo melanomas malignos. Os versados na técnica apreciarão que embora os
25 métodos descritos aqui cite combinações dos dois agentes terapêuticos primários, observa-se que cada um dos agentes terapêuticos pode e preferencialmente será administrado ao paciente separadamente ao invés de como parte de uma única forma de dosagem farmacêutica ou até simultaneamente ao paciente em necessidade dessa.

30 Será também entendido que os métodos inventivos de uso e tratamento contemplam a administração de combinações sinérgicas como parte de protocolos de tratamento como tais protocolos são entendidos pelos

versados na técnica. Sem desejar ser limitado por particulares, tais protocolos de tratamento podem chamar a administração das combinações de acordo com uma programação que pode ser repetida, como necessário. Ver, por exemplo, o ciclo de 28 dias descrito no Exemplo 1 abaixo. Ciclos e protocolos adicionais serão aparentes ao versados na técnica com base na descrição fornecida aqui e gastos clínicos, sem experimentação indevida. Outros protocolos para tratar melanoma maligno em um paciente, incluem administrar uma combinação sinérgica de timosina alfa 1 e dacarbazina ao paciente em necessidade dessa, onde a combinação é administrada de acordo com um protocolo no qual a dacarbazina é administrada no dia 1 desse e a timosina alfa 1 é administrada entre aproximadamente uma semana e aproximadamente duas semanas depois dessa. Um protocolo alternativo para tratar melanoma maligno em um paciente inclui administrar uma combinação sinérgica de timosina alfa 1, dacarbazina e Interferona alfa ao paciente em necessidade dessa, onde a combinação é administrada de acordo com um protocolo no qual a dacarbazina é administrada no dia 1 desse, a timosina alfa 1 é administrada aproximadamente entre uma semana e aproximadamente duas semanas depois e a Interferona alfa é administrada aproximadamente 10 – 12 dias e opcionalmente aproximadamente 18 dias depois da dacarbazina ser administrada.

Um aspecto ainda adicional da invenção inclui um kit para tratar melanomas tais como melanoma maligno. Os kits incluem quantidades efetivas de timosina alfa 1, dacarbazina, e opcionalmente Interferona alfa.

Como a presente invenção refere-se em certas modalidades a usar uma combinação de ingredientes ativos, onde esses podem ser administrados separadamente, a invenção também refere-se a combinar composições farmacêuticas separadas na forma de kit. Ou seja, um kit é contemplado onde os dois principais agentes, isto é, timosina alfa 1 e dacarbazina, estão presentes, como descrito acima. O kit preferencialmente incluirá direções para a administração dos componentes separados. A forma de kit é particularmente vantajosa quando os componentes separados podem ser administrados em diferentes formas de dosagem (por exemplo, oral e paren-

teral) ou são administrados em diferentes intervalos de dosagem como será mais comumente o caso aqui onde os componentes são administrados em diferentes dias.

5 Para propósitos da presente invenção, "quantidade efetiva" deve ser entendida como significando uma quantidade que alcança um resultado clínico desejado, isto é, redução, lentidão, remissão, etc. ou reversão da condição de melanoma maligno no paciente, isto é, mamífero ou humano.

Exemplos

10 Os seguintes exemplos adicionalmente ilustram a invenção, mas não são pretendem de qualquer forma restringir o escopo efetivo da invenção.

Exemplo 1

15 Teste clínico Fase II com Dacarbazina (DTIC) mais Timosina alfa 1 (T α 1) com ou sem Interferona alfa (IFN α) versus DTIC mais IFN α em melanoma de estágio IV caracterizado por metástases distantes não-operáveis.

20 Projeto de Teste – Fase II, diferentes doses de teste de estudo aberto, estratificadas, randomizadas de T α 1 em associação com DTIC e IFN α , como terapia de primeira linha para pacientes com melanoma de estágio IV caracterizados por metástases distantes não-operáveis (AJCC; Journal of Clinical Oncology 2001, 19: 3635 – 3648) sem metástases no cérebro. O ponto final de estudo primário foi resposta a tumor, e as seguintes composições de combinação foram usadas:

- DTIC (800 mg/m²) + IFN α (3 MIU) + T α 1 (1,6 mg) (97 pacientes);
- 25 - DTIC (800 mg/m²) + IFN α (3 MIU) + T α 1 (3,2 mg) (97 pacientes);
- DTIC (800 mg/m²) + T α 1 (3,2 mg) (98 pacientes);
- DTIC (800 mg/m²) + IFN α (3 MIU) (94 pacientes).

30 Durante a análise preliminar em 142 pacientes surpreendentemente e inesperadamente descobriu-se que um efeito claro de resposta à dose foi observado nas doses mais altas de T α 1.

O protocolo foi então corrigido e o seguinte novo grupo de 97

pacientes tratado com uma dose mais alta de T α 1 foi adicionado:

- DTIC (800 mg/m²) + IFN α α (3 MIU) + T α 1 6,4 mg (97).

Os cinco grupos foram analisados independentemente um do outro na então chamada estratégia de "pegar o vencedor".

5 Métodos: reciclar cada 28 dias, pacientes foram administrados com DTIC (800 mg/m²) i.v. no dia 1, T α 1 (1,6, 3,2 ou 6,4 mg) s.c. nos dias 8 - 11 e 15 - 18, e IFN α (3 MIU) s.c. no dia 11 e 18. A resposta clínica foi avaliada a cada dois ciclos de acordo com o critério RECIST (New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors; Journal of the National
10 Cancer Institute, 2000. 92: 205 - 216) utilizando um leitor central.

Os pacientes randomizados foram estratificados de acordo com o local da doença: nível M1a, M1b, ou M1c.

1) Pacientes com metástases cutâneas, subcutâneas e/ou linfonodais com valor LDH de soro normal (de 96 a 460 U/L) foram classifi-
15 cados como M1a.

2) Pacientes com metástases de pulmão e valor LDH de soro normal foram classificados como M1b.

3) Pacientes com outras metástases viscerais e/ou com faixa fora do normal de valor LDH de soro foram classificados como M1c.

20 Os pacientes M1b notoriamente têm pior prognóstico do que os pacientes M1a, enquanto os pacientes M1c têm o pior prognóstico.

Enfatizou-se que, na hora da análise preliminar, a distribuição da população de pacientes entre camadas foi como segue: 16% de M1a, 25% de M1b, 59% de M1c. Portanto, essa população é muito similar àquela para
25 a qual somente 5% de eficácia de DTIC foi encontrada na literatura nas publicações mais recentes: Journal of Clinical Oncology, 2004, 22: 1118 - 1125; Journal of Clinical Oncology, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition), 22, No 14S (Suplemento de 15 de Julho): 7543; Journal of Clinical Oncology, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition), 22, No 14S (Suplemento de 15 de Julho): 7505;
30 Journal of Clinical Oncology, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition), 22, No 14S (Suplemento de 15 de Julho): 7508. Essa

distribuição foi mantida a mesma no fim do recrutamento.

Ademais, de acordo com o critério RECIST (o critério mais amplamente usado para avaliar a resposta ao tratamento em tumores sólidos), as respostas gerais (RG) foram confirmadas depois de pelo menos 4 semanas: se não confirmado, o paciente é considerado como estando em uma condição de doença estável (DE).

Os pacientes foram tratados com até 6 ciclos, a menos que uma das seguintes três condições aparecerem:

- 1) Desenvolvimento de qualquer evento adverso sério (EAS), piora inesperada das condições basais do paciente que fariam participação no teste inapropriado;
- 2) Progressão da doença;
- 3) Paciente retira o consentimento de participar do teste.

Em todos esses casos, os pacientes foram retirados do estudo.

Os pacientes que, no fim dos 6 ciclos, estavam em DE, Resposta Parcial (RP) ou Resposta Completa (RC), poderiam ser tratados adicionalmente de acordo com a opinião do médico, até um máximo de 24 ciclos.

Os resultados de um teste clínico, relatados nas seguintes Tabelas 1/A-5/A, referem-se a pacientes tratados sem considerar seus níveis de soro LDH.

Os resultados obtidos, relatados nas seguintes tabelas 1/B-5/B referem-se a pacientes com um nível de soro de LDH entre 96 a 460 U/L (essa é a sub-população dos pacientes tratados/presentes nas Tabelas 1/A-5/A).

TABELA 1/A

Dacarbazina (800 mg/m²) + IFN α Interferona alfa (3 MIU) (grupo de controle)

	RESULTADOS
Pacientes Avaliados	94
Taxa de Resposta Completa	0
Taxa de Resposta Parcial	5
Taxa de Resposta Completa + Taxa de Resposta Parcial	5 (5,3%)

TABELA 1/B

Dacarbazina (800 mg/m²) + IFN α Interferona alfa (3 MIU) (grupo de controle)

	RESULTADOS EXCLUIN- DO LDH ELEVADO
Pacientes Avaliados	62
Taxa de Resposta Completa	0
Taxa de Resposta Parcial	3
Taxa de Resposta Completa + Taxa de Resposta Parcial	3 (4,8%)

TABELA 2/A

Dacarbazina (800 mg/m²) + IFN α Interferona alfa (3 MIU) + Timosina alfa 1

5 (1,6 mg)

	RESULTADOS
Número de Pacientes Avaliados	97
Taxa de Resposta Completa	2
Taxa de Resposta Parcial	5
Taxa de Resposta Completa + Taxa de Resposta Parcial	7 (7,2%)

TABELA 2/B

Dacarbazina (800 mg/m²) + IFN α Interferona alfa (3 MIU) + Timosina alfa 1

(1,6 mg)

	RESULTADOS EXCLUINDO LDH ELEVADO
Número de Pacientes Avaliados	64
Taxa de Resposta Completa	2
Taxa de Resposta Parcial	5
Taxa de Resposta Completa + Taxa de Resposta Parcial	7 (10,9%)

TABELA 3/A

10 Dacarbazina (800 mg/m²) + Interferona alfa (3 MIU) + Timosina alfa 1 (3,2 mg)

	RESULTADOS
Número de Pacientes Avaliados	97
Taxa de Resposta Completa	2
Taxa de Resposta Parcial	8
Taxa de Resposta Completa + Taxa de Resposta Parcial	10 (10,3%)

TABELA 3/B

Dacarbazina (800 mg/m²) + Interferona alfa (3 MIU) + Timosina alfa 1 (3,2 mg)

	RESULTADOS EXCLUIN- DO LDH ELEVADO
Número de Pacientes Avaliados	58
Taxa de Resposta Completa	2
Taxa de Resposta Parcial	6
Taxa de Resposta Completa + Taxa de Resposta Parcial	8 (13,8%)

TABELA 4/A

- 5 Dacarbazina (800 mg/m²) + Interferona alfa (3 MIU) + Timosina alfa 1 (6,4 mg)

	RESULTADOS
Número de Pacientes Avaliados	97
Taxa de Resposta Completa	2
Taxa de Resposta Parcial	4
Taxa de Resposta Completa + Taxa de Resposta Parcial	6 (6,2%)

TABELA 4/B

Dacarbazina (800 mg/m²) + Interferona alfa (3 MIU) + Timosina alfa 1 (6,4 mg)

	RESULTADOS EXCLU- INDO LDH ELEVADO
Número de Pacientes Avaliados	62
Taxa de Resposta Completa	2
Taxa de Resposta Parcial	4
Taxa de Resposta Completa + Taxa de Resposta Parcial	6 (9,7%)

- 10 TABELA 5/A

Dacarbazina (800 mg/m²) + Timosina alfa 1 (3,2 mg)

	RESULTADOS
Número de Pacientes Avaliados	98
Taxa de Resposta Completa	2
Taxa de Resposta Parcial	11
Taxa de Resposta Completa + Taxa de Resposta Parcial (%)	13 (13,3%)

TABELA 5/B

Dacarbazina (800 mg/m²) + Timosina alfa 1 (3,2 mg)

	RESULTADOS EXCLU- INDO LDH ELEVADO
Número de Pacientes Avaliados	59
Taxa de Resposta Completa	2
Taxa de Resposta Parcial	9
Taxa de Resposta Completa + Taxa de Resposta Par- cial (%)	11 (18,6%)

Os resultados relatados nas Tabelas 1/A – 5/A surpreendente-
mente, e inesperadamente, mostram que a combinação de acordo com a
5 invenção é terapeuticamente mais ativa do que DTIC em combinação com
IFN α .

De fato, o grupo de controle mostra uma resposta de 5,3% (Ta-
bela 1/A) enquanto os outros grupos mostram uma resposta de 6,2 (tabela
4/A) a 13,3% (tabela 5/A).

10 Esses resultados foram confirmados na subpopulação composta
de pacientes sem um nível de linha base elevado de LDH de soro. De fato, o
grupo de controle mostra uma resposta de 4,8% (tabela 1/B enquanto os
outros grupos mostram uma resposta de 9,7 (tabela 4/B) a 18,6% (tabela
5/B).

15 Para a patologia na qual: (a) DTIC é o único agente quimioterá-
pico aprovado, (b) as respostas gerais reais para DTIC são 5,5 – 6,8%, e (c)
não há evidência de que essas respostas têm qualquer efeito na sobrevida
geral do paciente; os resultados acima relatados mostraram um efeito tera-
pêutico realmente surpreendentemente inesperado.

20 A dose diária dos ingredientes ativos a ser administrada depen-
derá, de acordo com o julgamento do médico de tratamento primário, no pe-
so, na idade ou na condição geral do indivíduo.

A timosina alfa 1, dacarbazina e Interferona alfa são ingredientes
ativos bem conhecidos usados no campo médico.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de timosina alfa 1 em uma dose mais alta do que 1 mg/dia/s.c., em combinação com dacarbazina, para preparar um medicamento para o tratamento de melanoma maligno em estágio iV caracterizado por metástases distantes não-operáveis.
5
2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, no qual o medicamento adicionalmente compreende Interferona alfa.
3. Uso, de acordo com as reivindicações 1 - 2, no qual timosina alfa 1 é administrada em uma dose de 1,1 a 7 mg.
- 10 4. Uso, de acordo com as reivindicações 1 - 2, no qual timosina alfa 1 é administrada em uma dose de 1,6 a 6,4 mg.
5. Uso, de acordo com as reivindicações 1 - 2, no qual timosina alfa 1 é administrada em uma dose de 1,6 mg.
- 15 6. Uso, de acordo com as reivindicações 1 - 2, no qual timosina alfa 1 é administrada em uma dose de 3,2 mg.
7. Uso, de acordo com as reivindicações 1 - 2, no qual timosina alfa 1 é administrada em uma dose de 6,4 mg.
8. Uso, de acordo com as reivindicações 1 - 2, no qual dacarbazina é administrada em uma dose de 500 a 1100 mg/m²/dia/i.v.
- 20 9. Uso, de acordo com as reivindicações 1 - 2, no qual dacarbazina é administrada em uma dose de 800 mg/m²/dia/i.v.
10. Uso, de acordo com as reivindicações 1 - 2, no qual Interferona alfa é administrada em uma dose de 2 a 4 MIU/dia/s.c.
11. Uso, de acordo com as reivindicações 1 - 2, no qual Interferona alfa é administrada em uma dose de 3 MIU/dia/s.c.
25
12. Uso, de acordo com as reivindicações 1 - 11, no qual os pacientes a serem tratados têm um nível de soro normal de LDH.
13. Método para tratar melanoma maligno de estágio IV, compreendendo administrar uma quantidade efetiva de timosina alfa 1 em combinação com uma quantidade efetiva de dacarbazina e opcionalmente uma quantidade efetiva de Interferona alfa, a um mamífero em necessidade de tal tratamento.
30

14. Método, de acordo com a reivindicação 13, em que o melanoma maligno é caracterizado por metástases distantes não-operáveis.

15. Método, de acordo com a reivindicação 14, em que a timosina alfa 1 é administrada em uma dose mais alta do que 1 mg/dia/s.c.

5 16. Método, de acordo com a reivindicação 13, em que a timosina alfa 1 é administrada em uma dose de 1,1 a 7 mg/dia/s.c.

17. Método, de acordo com a reivindicação 13, em que a timosina alfa 1 é administrada em uma dose de 1,6 a 6,4 mg/dia/s.c.

10 18. Método, de acordo com a reivindicação 13, em que a timosina alfa 1 é administrada em uma dose de 1,6 mg/dia/s.c.

19. Método, de acordo com a reivindicação 13, em que a timosina alfa 1 é administrada em uma dose de 3,2 mg/dia/s.c.

20. Método, de acordo com a reivindicação 13, em que a timosina alfa 1 é administrada em uma dose de 6,4 mg/dia/s.c.

15 21. Método, de acordo com a reivindicação 13, em que a dacarbazina é administrada em uma dose de 500 a 1100 mg/m²/dia/i.v.

22. Método, de acordo com a reivindicação 13, em que a dacarbazina é administrada em uma dose de 800 mg/m²/dia/i.v.

20 23. Método, de acordo com a reivindicação 13, em que a Interferona alfa é administrada em uma dose de 2 a 4 MIU/dia/s.c.

24. Método, de acordo com a reivindicação 13, em que a Interferona alfa é administrada em uma dose de 3 MIU/dia/s.c.

25 25. Método de tratar melanoma maligno em um paciente, compreendendo administrar uma combinação sinérgica de timosina alfa 1 e dacarbazina ao paciente em necessidade da mesma, em que a dita combinação é administrada de acordo com um protocolo no qual a dacarbazina é administrada no dia 1 desse e a timosina alfa 1 é administrada em torno de uma semana e aproximadamente duas semanas depois.

30 26. Método de tratar melanoma maligno em um paciente, compreendendo administrar uma combinação sinérgica de timosina alfa 1, dacarbazina e Interferona alfa ao paciente em necessidade da mesma, em que a dita combinação é administrada de acordo com um protocolo no qual a

dacarbazina é administrada no dia 1 desse, a timosina alfa 1 é administrada em torno de uma semana e aproximadamente duas semanas depois e a dita Interferona alfa é administrada em torno de 10 - 12 dias e opcionalmente aproximadamente 18 dias depois da dacarbazina ser administrada.

5 27. Método, de acordo com as reivindicações 13 a 26, no qual os pacientes a serem tratados têm um nível de soro de LDH normal.

10 28. Kit para tratar melanoma maligno compreendendo timosina alfa 1, dacarbazina e opcionalmente Interferona alfa, a dita timosina alfa 1 está presente em uma quantidade suficiente para liberar uma dose diária mais alta do que 1 mg/s.c., a dita dacarbazina presente em uma quantidade suficiente para liberar uma dose diária de pelo menos 500 mg/m²/dia/i.v., e a dita Interferona alfa está opcionalmente presente em uma quantidade suficiente para liberar uma dose diária de pelo menos 2 MIU/dia/s.c.

RESUMO

Patente de Invenção: "USO DA TIMOSINA ALFA 1 PARA PREPARAR UM MEDICAMENTO PARA O TRATAMENTO DO MELANOMA MALIGNO EM ESTÁGIO IV".

- 5 A presente invenção refere-se ao uso da timosina alfa em combinação com a dacarbazina e opcionalmente com Interferona alfa para preparar um medicamento para o tratamento do melanoma maligno no estágio IV, caracterizado por metástase distante não-operável.