

(11) Número de Publicação: **PT 1572194 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 31/352 (2007.10) **A61P 35/00** (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2003.10.30	(73) Titular(es): CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED SARDINIA HOUSE SARDINIA STREET LONDON WC2A 3NL GB
(30) Prioridade(s): 2002.11.01 GB 0225508	
(43) Data de publicação do pedido: 2005.09.14	
(45) Data e BPI da concessão: 2008.07.23 215/2008	(72) Inventor(es): BRUCE CHARLES BAGULEY NZ LAI-MING CHING NZ PHILIP KESTELL NZ LIANGLI ZHAO AU
	(74) Mandatário: ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÃO ANTICANCEROSA COMPREENDENDO DMXAA**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

"Composição anticancerosa compreendendo DMXAA"

O presente invento refere-se a composições farmacêuticas e à sua utilização em terapia. Em particular, o presente invento refere-se à entrega ou libertação progressiva ou sequencial de DMXAA (ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético) administrado oralmente.

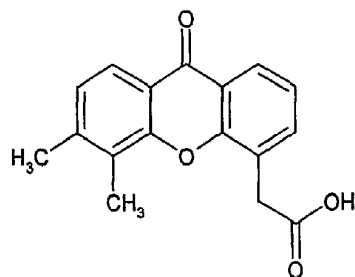
A utilização de fármacos em quimioterapia sistémica tem proporcionado uma gestão eficaz de alguns tipos de cancro. Por exemplo, quimioterapia sistémica tem sido utilizada com sucesso no tratamento de cancros de cólon e recto, esófago, fígado, pâncreas, rim e pele. Períodos prolongados de terapia podem ser requeridos em pacientes de cancro para controlar o crescimento do tumor e, nalguns casos, prevenir o crescimento de malignidades secundárias. São requeridos fármacos anticancerosos possuindo uma fraca biodisponibilidade em doses elevadas para manter a sua eficácia. Como resultado, a administração continuada de dosagens elevadas de agentes terapêuticos sistémicos pode ser requerida para proporcionar quantidades eficazes de agentes quimioterapêuticos.

Um problema importante com a quimioterapia sistémica para o tratamento do cancro é que os níveis de dose sistémica requeridos para controlar o crescimento de tumor resultam frequentemente em toxicidade sistémica inaceitável. Por exemplo, ainda que o paclitaxel (TaxolTM, Bristol Myers Squibb) tenha sido utilizado sistemicamente com eficácia no tratamento de vários tumores de humanos, incluindo cancro do ovário, da mama e do pulmão de células não pequenas, a manutenção de níveis sistémicos suficientes para eficácia no tumor tem sido associada com toxicidade grave, nalguns casos com "perigo de vida" (Sarosy e Reed, J., Nat. Med. Assoc. 85(6):427-431 (1993)).

Tem-se verificado uma tendência crescente no sentido do desenvolvimento de agentes quimioterapêuticos sistémicos orais possuindo eficácia e biodisponibilidade melhoradas para o tratamento de pacientes com uma variedade de malignidades. A quimioterapia administrada gastrointestinalmente, proporciona benefícios sociais, económicos e médicos. Por exemplo, o custo de tratamento é usualmente muito mais baixo, em comparação com a administração intravenosa, e a administração gastrintestinal

(particularmente administração oral ou rectal) é mais conveniente para os pacientes, permitindo que estes permaneçam em casa enquanto tomam as suas medicações e eliminando a necessidade de acesso venoso, o que pode requerer a presença de um médico e/ou enfermeiro e/ou uma estadia prolongada em hospital. Contudo, apesar do carácter desejável do desenvolvimento de um tratamento oralmente activo, até à data tem havido pouco sucesso em consegui-lo para muitos agentes anticancerosos de outro modo úteis.

Em particular, até à data, não tem existido qualquer demonstração bem sucedida de tratamento de tumor utilizando compostos de ácido xantenona-acético, tais como DMXAA (ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético) administrados gastrointestinalmente, por exemplo oralmente. O DMXAA é um fármaco eficaz com uma acção antivasculard. O DMXAA é representado pela fórmula seguinte:



Foram recentemente concluídos os ensaios clínicos de fase I do DMXAA, com MRI dinâmica mostrando que este induz uma redução significativa no fluxo de sangue do tumor para doses bem toleradas. O DMXAA é assim um dos primeiros agentes antivasculares para os quais a actividade (inibição irreversível de fluxo de sangue do tumor) tem sido documentada em tumores de humanos. Estas constatações estão de acordo com estudos pré-clínicos utilizando tumores ou xenoenxertos de tumores de humanos que mostraram que a sua actividade antivasculard produziu inibição prolongada de fluxo de sangue do tumor conduzindo a extensas regiões de necrose hemorrágica no interior do tumor.

Estudos pré-clínicos têm demonstrado a utilidade de se combinar DMXAA com outros agentes incluindo talidomida, terapia de radiação, agentes biorredutores, fármacos citotóxicos e radioimunoterapia. Contudo, tipicamente, a administração de DMXAA em ensaios pré-clínicos tem estado

restringida à injeção intraperitoneal (i.p.) e intravenosa (i.v.). Administrado oralmente, o DMXAA tem mostrado uma actividade antitumoral apenas limitada. Zhao et al. (Cancer Chemother Pharmacol. 2002 Jan; 49(1):20-6) descrevem a administração de DMXAA oralmente e reportam que o efeito antitumoral, conforme medido pelo atraso no crescimento de tumor conseguido com uma dose única de DMXAA administrado oralmente, é baixo em comparação com o conseguido quando se administrou DMXAA intraperitonealmente. De facto, não se obtiveram quaisquer curas utilizando o DMXAA administrado oralmente em comparação com 40% para administração intraperitoneal. Além disso, a dosagem repetida de DMXAA administrado intraperitonealmente durante um período de 24 horas não mostrou ser superior à administração de uma única dose.

Existe deste modo uma necessidade em proporcionar uma composição e um método de utilização para o tratamento de tumores sólidos com agentes quimioterapêuticos tais como DMXAA que evite níveis sistémicos elevados do agente e toxicidades associadas e que ofereça os benefícios sociais, médicos e económicos da entrega gastrointestinal.

Sumário do Invento

O presente invento proporciona a utilização de ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA) de acordo com a Reivindicação apensa 1; uma formulação farmacêutica de acordo com a Reivindicação apensa 12; um processo para a preparação de uma formulação farmacêutica de acordo com a Reivindicação apensa 14; e um kit de acordo com a Reivindicação apensa 15.

Surpreendentemente, verificou-se agora que, contrariamente ao ensinamento da especialidade anterior, por se administrar DMXAA oralmente em doses sequenciais administradas oralmente, é ainda assim conseguida a potenciação da actividade antitumoral de DMXAA em comparação com a conseguida quando se administra uma dose única. Em particular, constatou-se que a administração de DMXAA num regime de dosagem de uma primeira dose oral elevada (aproximadamente correspondendo à dose máxima tolerada) seguida por uma ou mais, preferivelmente duas ou mais, doses orais adicionais, dentro dum intervalo de tempo de 24 horas, proporciona surpreendentemente um ganho terapêutico, em comparação com a administração oral da dose única máxima

tolerada (MTD) contra o tumor do cólon estabelecido subcutaneamente, sem um aumento concomitante em toxicidade para o hospedeiro.

A constatação de que um tal ganho terapêutico podia ser conseguido utilizando um regime oral sequencial sem toxicidade grave associada foi particularmente surpreendente uma vez que, utilizando a área sob a curva de concentração associada com o regime de tratamento como uma previsão de toxicidade, seriam previsíveis efeitos tóxicos/efeitos colaterais inaceitáveis. Contudo, não se observaram quaisquer destes efeitos, sugerindo, sem limitação a uma qualquer explicação, que a toxicidade de DMXAA está relacionada com a concentração máxima e não com a área sob a curva de concentração-tempo.

As constatações dos presentes inventores possibilitam assim o tratamento eficaz de tumores utilizando DMXAA administrado gastrointestinalmente, preferivelmente administrado oralmente, sem níveis elevados de toxicidade e efeitos colaterais.

Como abaixo descrito, os presentes inventores constataram que se pode induzir atraso no crescimento de tumores subcutâneos utilizando administração oral sequencial de um derivado de ácido xantenona-4-acético. As constatações dos presentes inventores possibilitam assim o tratamento eficaz de tumores utilizando DMXAA administrado gastrointestinalmente sem níveis elevados de toxicidade e efeitos colaterais.

Deste modo, num aspecto geral, o presente invento refere-se à administração oral sequencial de DMXAA para utilização no controlo de crescimento de tumores. Assim, num primeiro aspecto, o presente invento proporciona a utilização de DMXAA, ou um seu sal ou éster farmacologicamente aceitável, para a fabricação de um medicamento oral para a modulação de crescimento neoplásico, como definido na Reivindicação 1.

Assim, é aqui descrito DMXAA para utilização na prevenção ou tratamento de cancro; onde o composto é proporcionado numa composição para administração gastrointestinal sequencial, e onde, em utilização, uma quantidade terapêutica eficaz do referido composto é entregue ao local de acção em duas ou mais doses.

Em concretizações preferidas do invento, as duas ou mais doses são proporcionadas como formas de dosagem separadas para administração sequencial ao mamífero necessitado, com um intervalo de tempo entre administração das doses.

Em concretizações alternativas do invento, as duas ou mais doses são proporcionadas numa forma de dosagem única, tal como uma formulação de libertação controlada, para administração ao mamífero necessitado, que, em utilização, liberta as doses individuais em momentos diferentes, com um intervalo de tempo entre libertações sucessivas das doses.

Como aqui utilizada, a expressão "preparação de um medicamento" inclui a utilização de DMXAA directamente como o medicamento para além da sua utilização num programa de rastreio para a identificação de agentes adicionais ou em qualquer etapa da fabricação de um tal medicamento.

Por "quantidade terapeuticamente eficaz" significa uma quantidade de DMXAA ou um dos seus sais que quando administrados oralmente, sozinhos ou em formulação de combinação tal que o composto é entregue a um local de acção em duas ou mais doses, é eficaz para tratar as várias perturbações para as quais o DMXAA tem sido revelado como um tratamento útil.

O DMXAA ou um seu sal ou éster farmacêuticamente aceitável podem ser administrados em qualquer forma adequada. Contudo, para utilização de acordo com o presente invento, o DMXAA ou um seu sal ou éster farmacêuticamente aceitável é preferivelmente apresentado como uma formulação farmacêutica. Formulações farmacêuticas compreendem o ingrediente activo (isto é, DMXAA ou um seu sal ou éster farmacêuticamente aceitável) em conjunto com um ou mais transportadores farmacêuticamente aceitáveis para esse fim e opcionalmente outros ingredientes terapêuticos e/ou profilácticos. Os transportadores têm de ser aceitáveis no sentido de serem compatíveis com outros ingredientes da formulação e não prejudiciais para o seu receptor.

Deste modo, num aspecto adicional é proporcionada uma formulação farmacêutica compreendendo DMXAA ou um seu sal ou éster farmacêuticamente aceitável onde a referida formulação farmacêutica está adaptada para administração oral de DMXAA ao

seu local de acção num mamífero necessitado em duas ou mais doses discretas, como definido na reivindicação 12.

Numa concretização preferida, a referida formulação farmacêutica compreende DMXAA numa quantidade que, quando administrada como uma dose oral única, é terapeuticamente ineficaz, mas, quando a mesma quantidade total é administrada proporcionando duas ou mais doses orais mais pequenas sequenciais, é terapeuticamente eficaz. Adequadamente, as próprias doses mais pequenas não são eficazes se administradas individualmente mas são eficazes quando administradas sequencialmente para perfazer a quantidade total.

Por "quantidade terapeuticamente ineficaz" significa uma quantidade de DMXAA ou um dos seus sais que, quando administrada como uma dose única, não é eficaz para tratar as várias perturbações para as quais o DMXAA tem sido revelado como um tratamento útil ou é tal que, ainda que possa ser conseguido um resultado terapeuticamente eficaz, a quantidade é superior à dose máxima tolerada e/ou os efeitos colaterais associados são inaceitáveis i.e. não aceitáveis para os pacientes, para os médico(s) responsável(eis) pelo tratamento ou para os organismos reguladores tais como a Food and Drug Administration dos E.U.A..

As referidas doses sequenciais são separadas por um intervalo de tempo, cujo cálculo é preferivelmente baseado na semivida ($t_{1/2}$) do fármaco no plasma. O intervalo de tempo é preferivelmente aproximadamente igual a uma semivida do fármaco, por exemplo na gama de 50% $t_{1/2}$ a 150% $t_{1/2}$, preferivelmente na gama de 70% $t_{1/2}$ a 130% $t_{1/2}$, mais preferivelmente na gama de 80% $t_{1/2}$ a 120% $t_{1/2}$, ainda mais preferivelmente na gama de 90% $t_{1/2}$ a 110% $t_{1/2}$, muito preferivelmente na gama de 95% $t_{1/2}$ a 100% $t_{1/2}$. Por exemplo, o intervalo de tempo é preferivelmente superior a 1 hora, preferivelmente superior a 2 horas, mais preferivelmente superior a 3 horas. Preferivelmente, as referidas doses estão separadas por um intervalo de tempo de 4 horas ou 6 horas. O intervalo de tempo está entre 1 e 6 horas.

Numa concretização preferida adicional do invento, a formulação farmacêutica é uma formulação de libertação controlada, onde, em utilização, a referida formulação liberta duas ou mais doses, separadas por um intervalo de tempo entre cada dose. Preferivelmente, cada uma das referidas doses é tal

que, quando administrada como uma dose única, seria ineficaz, mas, quando administrada em duas ou mais doses sequenciais é terapeuticamente eficaz.

As referidas doses são libertadas a partir da referida formulação de libertação controlada com um intervalo de tempo como acima descrito para doses sequenciais. Numa concretização preferida, o intervalo de tempo é pelo menos uma hora, mais preferivelmente pelo menos duas horas, muito preferivelmente pelo menos quatro horas entre doses.

Numa concretização preferida, o invento proporciona ainda um processo para a preparação de uma formulação farmacêutica de acordo com a Reivindicação 12 ou Reivindicação 13.

O processo é como definido na Reivindicação 14.

É aqui descrita uma embalagem farmacêutica compreendendo dois ou mais compartimentos onde pelo menos dois compartimentos alojam cada um pelo menos uma dose cada de DMXAA que pode estar misturada com um ou mais de: um transportador, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável (ou suas combinações), um adjuvante ou um agente farmacêuticamente activo, e onde cada dose de DMXAA é para administração em doses sequenciais gastrointestinais, preferivelmente orais, preferivelmente separadas por um intervalo de tempo. Preferivelmente, o referido intervalo de tempo é como acima descrito.

A embalagem pode compreender um compartimento adicional que aloja um transportador, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

Adicionalmente, o invento proporciona também um *kit* como definido na reivindicação 15.

COMPOSTOS

O DMXAA é conhecido e pode ser preparado utilizando os métodos conhecidos na especialidade. Por exemplo, o DMXAA e a sua preparação são descritos nas referências seguintes,

Rewcastle *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry 34(1): 217-22, Janeiro de 1991;

Rewcastle *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry 34(2): 491-6, Fevereiro de 1991;

Atwell *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry 33(5): 1375-9, Maio de 1990;

Rewcastle *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry 34(9): 2864-70, Setembro de 1991;

Rewcastle *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry 32(4): 793-9, Abril de 1989

O DMXAA pode ser preparado de acordo com os métodos descritos em Rewcastle *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry 34(1): 217-22, Janeiro de 1991.

SAIS FARMACÊUTICOS

Os compostos utilizados no presente invento podem ser administrados como sais farmaceuticamente aceitáveis. Tipicamente, um sal farmaceuticamente aceitável pode ser facilmente preparado utilizando um ácido ou base desejados, como apropriado. O sal pode precipitar a partir da solução e ser recolhido por filtração ou pode ser recuperado por evaporação do solvente.

Os sais farmaceuticamente aceitáveis são bem conhecidos dos peritos na especialidade, e incluem por exemplo os mencionados por Berge *et al.*, em J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977). Sais de adição de ácido adequados são formados a partir de ácidos que formam sais não tóxicos e incluem os sais de cloridrato, bromidrato, iodidrato, nitrato, sulfato, bissulfato, fosfato, hidrogenofosfato, acetato, trifluoroacetato, gluconato, lactato, salicilato, citrato, tartarato, ascorbato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, formato, benzoato, metanossulfonato, etanossulfonato, benzenossulfonato e p-toluenossulfonato.

Quando estão presentes uma ou mais porções ácidas, podem ser formados sais de adição de base farmacêuticamente aceitáveis adequados a partir de bases que formam sais não tóxicos e incluem os sais de alumínio, cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio, zinco e aminas farmacêuticamente activas tais como dietanolamina.

Os compostos utilizados no presente invento podem existir em forma polimórfica.

Adicionalmente, os compostos utilizados no presente invento podem conter um ou mais átomos de carbono assimétricos e deste modo existem em duas ou mais formas estereoisoméricas. Quando um composto contém um grupo alcenilo ou alcenileno, pode também ocorrer isomerismo *cis* (E) e *trans* (Z). O presente invento inclui a utilização dos estereoisómeros individuais do composto e, onde apropriado, as suas formas tautoméricas individuais, em conjunto com suas misturas.

A separação de diastereoisómeros ou isómeros *cis* e *trans* pode ser conseguida por técnicas convencionais, e.g. por cristalização fraccionada, cromatografia ou HPLC de uma mistura estereoisomérica do agente ou um seu sal ou derivado adequado. Um enantiómero individual do composto pode também ser preparado a partir de um intermediário opticamente puro correspondente ou por resolução, tal como por HPLC, do racemato correspondente utilizando um suporte quiral adequado ou por cristalização fraccionada dos sais diastereoisoméricos formados por reacção do racemato correspondente com um ácido ou base opticamente activo adequado, como apropriado.

O presente invento inclui também a utilização de todas as variações isotópicas adequadas de DMXAA ou um seu sal farmacêuticamente aceitável. Uma variação isotópica de um composto do presente invento ou um seu sal farmacêuticamente aceitável é definida como uma em que pelo menos um átomo está substituído por um átomo possuindo o mesmo número atómico mas uma massa atómica diferente da massa atómica usualmente encontrada na natureza. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados no composto e seus sais farmacêuticamente aceitáveis incluem isótopos de hidrogénio, carbono, azoto, oxigénio, fósforo, enxofre, flúor e cloro, tais como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F e ^{36}Cl , respectivamente. Certas variações isotópicas do composto e seus sais farmacêuticamente aceitáveis, por exemplo, aquelas em que é

incorporado um isótopo radioactivo tal como ^3H ou ^{14}C , são úteis em estudos de distribuição de fármaco e/ou de substrato em tecidos. Isótopos tritiados, *i.e.*, ^3H e carbono 14, *i.e.*, ^{14}C , são particularmente preferidos pela sua facilidade de preparação e de detecção. A substituição adicional com isótopos tais como deutério, *i.e.*, ^2H , pode proporcionar certas vantagens terapêuticas resultantes da maior estabilidade metabólica, por exemplo, semivida *in vivo* aumentada ou requisitos de dosagem reduzida e por isso podem ser preferidos nalgumas circunstâncias. Variações isotópicas do composto do presente invento e seus sais farmacêuticamente aceitáveis deste invento podem ser geralmente preparados por procedimentos convencionais utilizando variações isotópicas apropriadas de reagentes adequados.

Os termos utilizados nas reivindicações abrangem uma ou mais das formas acabadas de mencionar.

FORMULAÇÃO

Os componentes do presente invento podem ser formulados numa composição farmacêutica, tal como por mistura com um ou mais de um transportador, diluente ou excipiente adequado, por utilização de técnicas que são conhecidas na especialidade.

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

Os compostos utilizados no presente invento podem ser administrados sozinhos mas serão geralmente administrados como uma composição ou formulação farmacêutica - *e.g.* quando os componentes estão em mistura com um excipiente, diluente ou transportador farmacêutico adequado, seleccionado tendo em consideração a via de administração pretendida e a prática farmacêutica padrão. As composições farmacêuticas podem ser para utilização humana ou animal, em medicina humana e veterinária, e compreenderá tipicamente qualquer um ou mais de um diluente, transportador ou excipiente farmacêuticamente aceitável. Transportadores ou diluentes aceitáveis para utilização terapêutica são bem conhecidos na especialidade farmacêutica, e são descritos, por exemplo, em Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A.R. Gennaro edit. 1985). A escolha de transportador, excipiente ou diluente farmacêutico pode ser realizada tendo em consideração a via de administração pretendida e a prática farmacêutica padrão. As composições farmacêuticas podem compreender como o

transportador, excipiente ou diluente, ou para além destes, quaisquer ligantes, lubrificantes, agentes de suspensão, agentes de revestimento, agentes de solubilização, tampões, agentes aromatizantes, agentes tensioactivos, espessantes, conservantes (incluindo antioxidantes) e outros, e substâncias incluídas com o propósito de tornar a formulação isotónica com o sangue do receptor pretendido.

Exemplos de transportadores adequados incluem lactose, amido, glucose, metilcelulose, estearato de magnésio, manitol, sorbitol e outros. Exemplos de diluentes adequados incluem etanol, glicerol e água.

Exemplos de ligantes adequados incluem amido, gelatina, açúcares naturais tais como glucose, lactose anidra, lactose de escoamento livre, beta-lactose, edulcorantes de milho, gomas naturais e sintéticas, tais como goma-arábica, goma adragante ou alginato de sódio, carboximetilcelulose e polietilenoglicol.

Exemplos de lubrificantes adequados incluem oleato de sódio, estearato de sódio, estearato de magnésio, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio e outros.

Podem ser proporcionados na composição farmacêutica agentes conservantes, estabilizantes, corantes e mesmo aromatizantes. Exemplos de conservantes incluem benzoato de sódio, ácido sórbico e ésteres de ácido p-hidroxibenzóico. Podem-se também utilizar agentes antioxidantes e de suspensão.

TRATAMENTO/TERAPIA

Tal como com o termo "tratamento", o termo "terapia" descreve efeitos curativos, efeitos de alívio e efeitos profilácticos. O tratamento/terapia pode ser em humanos ou animais.

Assim, os compostos e composições aqui descritos podem ser utilizados para tratar qualquer cancro. Por exemplo, os compostos, formulações e métodos do presente invento podem ser utilizados para tratar uma malignidade de qualquer tipo incluindo, por exemplo, cancro do pulmão, mama, testículos, próstata, intestino incluindo cólon, ovário, pele, rim, pâncreas e órgãos linfáticos, cérvix, fígado, cérebro e leucemias.

ADMINISTRAÇÃO

Os compostos são administrados oralmente.

Por exemplo, a composição pode ser administrada oralmente em uma ou mais das formas de comprimidos, cápsulas, óvulos, elixires, soluções ou suspensões, que podem conter agentes aromatizantes ou corantes, para aplicações de libertação imediata, retardada, modificada, prolongada, pulsada ou controlada.

Se a composição farmacêutica é um comprimido, então o comprimido pode conter excipientes tais como celulose microcristalina, lactose, citrato de sódio, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio dibásico e glicina, desintegrantes tais como amido (preferivelmente amido de milho, batata ou tapioca), glicolato de amido sódico, croscarmelose sódica e certos silicatos complexos, e ligantes de granulação tais como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), hidroxipropilcelulose (HPC), sacarose, gelatina e goma-arábica. Adicionalmente, podem-se também incluir agentes lubrificantes tais como estearato de magnésio, ácido esteárico, behenato de glicerilo e talco.

Composições sólidas de um tipo similar podem também ser utilizadas como materiais de enchimento em cápsulas de gelatina. Excipientes preferidos em relação a este aspecto incluem lactose, amido, celulose, açúcar de leite ou polietilenoglicóis de peso molecular elevado. Para suspensões aquosas e/ou elixires, o composto pode ser combinado com vários agentes edulcorantes ou aromatizantes, materiais corantes ou pigmentos, com agentes emulsionantes e/ou de suspensão e com diluentes tais como água, etanol, propilenoglicol e glicerina, e suas combinações.

Formulações farmacêuticas adequadas para administração oral, onde apropriado, podem ser convenientemente apresentadas em unidades de dosagem discretas e podem ser preparadas por qualquer dos métodos bem conhecidos na especialidade da farmácia. Todos os métodos incluem o passo de colocar em associação os ingredientes activos com transportadores líquidos ou transportadores sólidos finamente divididos ou ambos e depois, se necessário, dar forma ao produto na formulação desejada.

Formulações farmacêuticas adequadas para administração oral onde o transportador é um sólido são muito preferivelmente apresentadas como formulações de dose unitária, tais como bólus, cápsulas ou comprimidos, cada uma contendo uma quantidade predeterminada dos ingredientes activos. Um comprimido pode ser preparado por compressão ou moldagem, opcionalmente com um ou mais ingredientes acessórios. Comprimidos prensados podem ser preparados por compressão numa máquina adequada dos compostos activos numa forma de escoamento livre tal como um pó ou grânulos opcionalmente misturados com um ligante, lubrificante, diluente inerte, agente lubrificante, agente tensioactivo ou agente dispersante. Comprimidos moldados podem ser preparados por moldagem de um diluente líquido inerte. Os comprimidos podem ser opcionalmente revestidos e, se não revestidos, podem ser opcionalmente entalhados. As cápsulas podem ser preparadas por enchimento dos ingredientes activos, quer sozinhos quer em mistura com um ou mais ingredientes acessórios, dentro dos invólucros de cápsula e depois selagem destes do modo usual. As hóstias são análogas a cápsulas onde os ingredientes activos em conjunto com quaisquer ingredientes acessórios são selados num invólucro de papel de arroz. O DMXAA ou um sal ou éster farmacêuticamente aceitável podem também ser formulados como grânulos dispersivos, que podem por exemplo ser suspensos em água antes de administração, ou salpicados sobre os alimentos. Os grânulos podem ser embalados e.g. numa saqueta.

Os ingredientes activos podem também ser formulados como um solução ou suspensão para administração oral. Formulações adequadas para administração oral onde o transportador é um líquido podem ser apresentadas como uma solução ou uma suspensão num líquido aquoso ou num líquido não aquoso, ou como uma emulsão de óleo-em-água.

Deverá ser entendido que, para além dos ingredientes transportadores acima mencionados, as formulações farmacêuticas descritas acima podem incluir, conforme apropriado, um ou mais ingredientes transportadores adicionais tais como diluentes, tampões, agentes aromatizantes, ligantes, agentes tensioactivos, espessantes, lubrificantes, conservantes (incluindo antioxidantes) e outros, e substâncias incluídas com o propósito de tornar a formulação isotónica com o sangue do receptor pretendido.

LIBERTAÇÃO CONTROLADA

Formulações para administração oral incluem formas de dosagem de libertação controlada e.g. comprimidos onde os ingredientes activos são formulados numa matriz apropriada de controlo de libertação, ou são revestidos com uma película adequada de controlo de libertação.

Por exemplo, numa concretização preferida, os compostos do invento podem ser administrados utilizando formas de dosagem de libertação controlada. Qualquer forma de dosagem controlada adequada conhecida na especialidade pode ser utilizada no presente invento. Exemplos de formulações de libertação controlada incluem, mas não estão limitadas a formas de dosagem de libertação retardada, libertação espaçada, revestimento temporizado, libertação programada, acção retardada, libertação programada, acção programada, acção temporizada em camadas e acção repetida controlada. Detalhes de formulações adequadas de libertação controlada podem ser encontrados, por exemplo, em Krowczynski, "Extended-Release Dosage Forms", 1987 (CRC Press, Inc.), Chien, "Novel Drug Delivery Systems", 1992 (Marcel Dekker, Inc.) e Kydonieus, "Controlled Release Technologies: Methods, Theory and Applications", 1980 (CRC Press, Inc.) e US 6 174 873.

Sistemas de entrega de fármaco de libertação controlada que podem ser utilizados no presente invento podem incluir, mas não estão limitados a, sistemas de entrega de fármaco regulada por informação de retorno, sistemas de entrega de fármaco de velocidade pré-programada e sistemas de entrega de fármaco modulada por activação.

Em sistemas de entrega de fármaco regulada por retroalimentação (*feedback*), a libertação de moléculas de fármaco a partir dos sistemas de entrega pode ser activada por um evento desencadeador (*triggering*), tal como uma substância bioquímica, no corpo. A velocidade de libertação de fármaco é depois controlada pela concentração do agente desencadeador detectada por um sensor no mecanismo regulado por retroalimentação. Em sistemas de entrega de fármaco de velocidade pré-programada, a libertação de moléculas de fármaco a partir dos sistemas de entrega é "pré-programada" para perfis de velocidade específicos, por exemplo, por controlo da difusão molecular de moléculas de fármaco no interior e/ou através do meio de barreira dentro ou envolvendo

o sistema de entrega. Em sistemas de entrega de fármaco modulados por activação, a libertação de moléculas de fármaco a partir dos sistemas de entrega é activada por alguns processos físicos, químicos ou bioquímicos e/ou facilitada pela energia fornecida externamente.

Existem várias formulações de libertação controlada de fármaco que são desenvolvidas preferivelmente para administração oral. Estas incluem, mas não estão limitadas a, sistemas de entrega gastrintestinal controlada por pressão osmótica; sistemas de entrega gastrintestinal controlada por pressão hidrodinâmica; sistemas de entrega gastrintestinal controlada por permeação de membrana, que incluem dispositivos de entrega gastrintestinal controlada por permeação de membrana microporosa; dispositivos de entrega gastrintestinal de libertação controlada direccionada ao intestino resistente a fluido gástrico; sistemas de entrega gastrintestinal controlada por difusão em gel; e sistemas de entrega gastrintestinal controlada por permuta iónica, que incluem fármacos catiónicos e aniónicos.

Revestimentos entéricos (por exemplo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, copolímero de ácido metacrílico-éster de ácido metacrílico, poli(acetato-ftalato de vinilo) e acetato-ftalato de celulose) podem ser utilizados para revestir uma forma de dosagem sólida ou líquida dos compostos de acordo com o invento. Os revestimentos entéricos fazem com que os compostos permaneçam fisicamente incorporados na forma de dosagem durante um período de tempo especificado quando expostos a suco gástrico mas desintegram-se em fluido intestinal para absorção rápida.

Outro tipo de estrutura de libertação controlada oral útil, que pode ser utilizada no presente invento, é uma dispersão sólida de um ou mais ingredientes activos num transportador inerte ou matriz no estado sólido preparada pelo método de fusão, solvente ou fusão-solvente.

Outra forma de dosagem de libertação controlada é um complexo entre uma resina de permuta iónica e um composto de acordo com o invento.

Outras tecnologias de libertação controlada que podem ser utilizadas na prática deste invento são bastante variadas. Incluem os sistemas SODAS (*Spheroidal Oral Drug Absorption*

System), IPDAS (*Intestinal Protective Drug Absorption System*), PRODAS (*Programmable Oral Drug Absorption System*) e DUREDAS (*Dual Release Drug Absorption System*) disponíveis na Elan Pharmaceutical Technologies, Dublin, Irlanda.

Os SODAS são formas de dosagem multiparticuladas utilizando pérolas de libertação controlada. O INDAS é uma família de tecnologias de entrega de fármaco desenhada para aumentar a solubilidade de fármacos fracamente solúveis. O IPDAS é uma formação de comprimido multiparticulada utilizando uma combinação de pérolas de libertação controlada de elevada densidade e de um granulado de libertação imediata. O PRODAS é uma família de formulações multiparticuladas utilizando combinações de minicomprimidos de libertação imediata e de libertação controlada. O DUREDAS é uma formulação de comprimido bicamada proporcionando uma velocidade de libertação dual dentro de uma forma de dosagem.

O IPDAS é uma tecnologia de comprimido multiparticulado que é utilizado para melhorar a tolerância gastrointestinal de fármacos potencialmente irritantes e ulcerogénicos. As características de libertação controlada das pérolas individuais podem evitar que uma concentração elevada de fármaco seja libertada localmente e absorvida sistemicamente. Utilizando uma combinação de pelo menos dois tipos de pérolas, que libertam os seus fármacos respectivos em diferentes partes do tracto intestinal, pode-se conseguir a libertação de doses separadas por um intervalo de tempo.

O IPDAS é composto de numerosas pérolas de libertação controlada de densidade elevada. Cada pérola pode ser fabricada por um processo em dois passos que envolve a produção inicial de uma micromatriz com compostos embebidos de acordo com o invento e o revestimento subsequente desta micromatriz com soluções de polímero que formam uma membrana semipermeável limitante da velocidade. Se for necessário um início rápido de actividade, pode-se incluir no comprimido um granulado de libertação imediata. Pode-se incluir um segundo tipo de granulado, que é libertado mais tarde, para proporcionar entrega sequencial de doses.

O MODAS é uma formulação de comprimido não desintegrante que manipula a libertação de fármaco por um processo de velocidade controlada por difusão através de uma membrana semipermeável formada *in vivo*. O processo de difusão impõe

essencialmente a velocidade de apresentação de fármaco aos fluidos gastrintestinais, tal que a absorção no organismo é controlada. Por causa da utilização mínima de excipientes, o MODAS pode facilmente acomodar formas de pequeno tamanho de dosagem. O MODAS representa uma forma de dosagem muito flexível pelo facto de tanto a parte central interior como a membrana semipermeável exterior poderem ser alteradas para se ajustarem aos requisitos de entrega individuais de um fármaco. Em particular, a adição de excipientes à parte central interior pode ajudar a produzir um microambiente dentro do comprimido o que facilita velocidades de libertação e absorção mais previsíveis. A adição de um revestimento exterior de libertação imediata pode permitir o desenvolvimento de produtos, nos quais podem ser libertadas doses separadas de fármacos.

O PRODAS é um sistema de entrega de fármaco multiparticulado, que pode ser utilizado na produção de formulações de libertação controlada. Neste caso, a incorporação de várias combinações de polímero dentro do granulado pode retardar a velocidade de libertação de fármacos a partir de cada um dos minicomprimidos individuais. Estes minicomprimidos podem ser subsequentemente revestidos com soluções de polímero de libertação controlada para proporcionar propriedades de libertação retardada adicionais. Um valor da tecnologia PRODAS reside na flexibilidade inerente para formulação pela qual combinações de minicomprimidos, cada um com velocidades de libertação diferentes, são incorporados numa forma de dosagem. Para além de permitir potencialmente a absorção controlada de doses separadas durante períodos específicos definidos, isto pode permitir também a entrega direccionada de fármaco a locais específicos de absorção ao longo do tracto gastrintestinal. Podem também ser possíveis produtos de combinação utilizando minicomprimidos formulados com diferentes ingredientes activos.

O DUREDAS é uma tecnologia de compressão bicamada que pode ser utilizada na prática do invento. O DUREDAS foi desenvolvido para proporcionar duas velocidades de libertação diferentes, ou libertação dual de um fármaco a partir duma forma de dosagem. O termo bicamada refere-se a dois eventos de compressão directa separados que ocorrem durante o processo de compressão. Numa concretização preferível, é primeiro comprimido um granulado de libertação imediata, seguindo-se a adição de um elemento de libertação controlada que é depois

prensado sobre este comprimido inicial. Isto pode dar origem à bicamada característica observada na forma de dosagem final.

As propriedades de libertação controlada podem ser proporcionadas por uma combinação de polímeros hidrófilos. Deste modo, uma camada do comprimido pode ser formulada como um granulado de libertação imediata. Por contraste, a segunda camada do comprimido pode libertar o fármaco de um modo controlado, preferivelmente através da utilização de polímeros hidrófilos. Esta libertação controlada pode resultar de uma combinação de difusão e erosão através da matriz de polímero hidrófilo.

Uma extensão da tecnologia DUREDAS é a produção de formas de dosagem de combinação de libertação controlada. Neste caso, dois compostos diferentes de acordo com o invento podem ser incorporados no comprimido bicamada e a libertação de fármaco a partir de cada camada é controlada para maximizar o efeito terapêutico da combinação.

PROGRAMAÇÃO DE DOSAGENS

Tipicamente, um médico determinará a dosagem real que será mais adequada para um sujeito individual. O nível de dose específico e a frequência de dosagem para qualquer paciente particular podem ser variados e dependerão de uma variedade de factores incluindo a natureza do cancro, a terapia procurada, a gravidade da doença, o grau de malignidade, a extensão de propagação metastática, o peso de tumor, o estado de saúde geral, peso corporal, idade, sexo, e os antecedentes étnicos (genéticos) do paciente, a actividade do composto específico utilizado, a estabilidade metabólica e a duração de acção desse composto, a saúde geral, sexo, dieta, modo e tempo de administração, velocidade de excreção, combinação de fármacos, e o indivíduo que está a ser submetido a terapia.

Como acima descrito, de acordo com o invento, o DMXAA é administrado a um mamífero necessitado de tratamento numa forma tal que o composto é entregue ao local de acção em duas ou mais doses discretas. Isto é realizável quer pela administração sequencial de duas ou mais formas de dosagem do composto separadas por um intervalo de tempo quer por administração de uma preparação de libertação controlada que liberta as duas ou mais doses em momentos diferentes.

A quantidade de cada uma das duas ou mais doses de DMXAA ou um seu sal ou éster farmacêuticamente aceitável, requerida para ser eficaz como um agente anticanceroso, claro que variará e, em última instância, estará à disposição do médico assistente.

Preferivelmente, o tamanho da dose é determinado em relação ao intervalo de tempo e à semivida do composto no plasma. Por exemplo, numa concretização, se a concentração no plasma do composto e.g. DMXAA que causa toxicidade é, diga-se, x micromolar, uma primeira dose gastrointestinal deveria fazer com que a concentração no plasma atingisse um valor inferior a x . Após um intervalo de tempo, é administrada uma segunda dose e opcionalmente doses adicionais, a referida segunda dose (e doses adicionais) sendo de valor suficiente para fazer retornar a concentração máxima no plasma até aproximadamente o valor original (e.g. superior a 75%, 85% ou 90% do valor atingido com a primeira dose) mas ainda assim inferior a x . Por exemplo, numa concretização particularmente preferida, onde o intervalo de tempo corresponde a aproximadamente uma semivida, a segunda dose pode ser aproximadamente metade do valor da primeira dose (original). Isto faz retornar a concentração máxima no plasma até à original, mas esta é ainda inferior a x . Após um intervalo adicional de aproximadamente uma semivida, pode ser dada uma terceira dose de metade da dose original.

Como descrito nos exemplos, constatou-se que um tal regime é particularmente eficaz para administração oral no tratamento de tumores evitando ao mesmo tempo toxicidade e efeitos colaterais graves. O resultado é particularmente surpreendente porque era de esperar que a toxicidade, associada com a utilização oral de fármacos tais como DMXAA, estivesse relacionada com a área sob a curva de concentração-tempo (AUC), tal como acontece com muitos outros fármacos, e consequentemente era esperado que os efeitos colaterais associados com um tal regime fossem demasiado graves, tornando o método inaceitável. Contudo, surpreendentemente, como aqui demonstrado, utilizando a estratégia de doses do invento, o tratamento é eficaz sem causar efeitos colaterais inaceitáveis. Sem se estar limitado a uma qualquer explicação, crê-se que os resultados aqui apresentados demonstram que a toxicidade associada com compostos tais como DMXAA está relacionada com a concentração máxima e não com a AUC como seria de esperar. Este efeito é também surpreendente porque a

eficácia da administração i.p. não é melhorada pelo doseamento repetido.

A referida primeira dose tem um valor que é superior a uma ou a todas as referidas doses adicionais. A primeira dose é superior à dose subsequente 1,5 vezes, por exemplo, superior cerca de 2, 2,5, 3, 5, 7 ou 10 vezes o valor da dose ou doses subsequentes. Numa concretização particularmente preferida, a primeira dose é aproximadamente duas vezes o tamanho de cada dose subsequente. A primeira dose é superior a 50%, mais preferivelmente superior a 60%, mais preferivelmente superior a 70%, mais preferivelmente superior a 80%, mais preferivelmente superior a 90%, mais preferivelmente superior a 95%, mais preferivelmente superior a 98% da dose máxima tolerada quando administrada como uma dose oral única.

Em geral, uma primeira dose adequada de DMXAA para administração oral ao ser humano para tratamento de cancro está na gama de 3000 a 5300 mg/m² de DMXAA, mais particularmente 4000 a 5300 mg/m² de DMXAA. Uma dose particularmente preferida está na gama de 4000 a 5300 mg/m² de DMXAA. Uma dose adicional particularmente preferida está na gama de 4500 a 5300 mg/m² de DMXAA. Por exemplo, numa concretização preferida, a primeira dose oral administrada está na gama de 5250-5300 mg/m² de DMXAA com uma, preferivelmente duas doses subsequentes cada uma na gama de 2600-2725 mg/m² de DMXAA. Numa concretização particularmente preferida, a primeira dose oral administrada é a dose oral tolerada máxima (MTD) de DMXAA, que é aproximadamente 5300 mg/m².

O intervalo de tempo entre doses (que pode ser o intervalo de tempo entre formas de dosagem separadas administradas sequencialmente ou o intervalo de tempo entre a libertação de doses separadas de uma formulação de libertação controlada) é geralmente superior a 1 hora, preferivelmente, superior a 2 horas, mais preferivelmente superior a 3 horas. Numa concretização preferida, as referidas doses estão separadas por um intervalo de tempo de 4 horas ou 6 horas. Deve ser entendido que o presente invento cobre todas as combinações de grupos adequados e preferidos aqui acima descritos.

O presente invento será agora descrito apenas como exemplo e por referência às figuras apensas, onde:

Figura 1; a Experiência I mostra o volume de tumor relativo de 38 tumores do cólon não tratados (círculo), ou após tratamento com DMXAA (30+15+15 mg/kg oralmente com intervalos de 4 horas, triângulo), Média \pm SEM (erro padrão da média) de 5 ratinhos por grupo.

Figura 1; a Experiência II mostra o volume de tumor relativo de 38 tumores do cólon não tratados (círculo), ou após tratamento com DMXAA (30+15+15 mg/kg oralmente com intervalos de 4 horas, triângulo), DMXAA (30 mg/kg de dose única oralmente, losango), DMXAA (15+15 mg/kg com intervalos 4 horas, triângulo). Média \pm SEM (erro padrão da média) de 5 ratinhos por grupo.

Figura 2 mostra a actividade por doseamento oral em ratinhos nus portadores de um xenoenxerto de carcinoma do cólon de humano (HT29).

EXEMPLOS

Experiências 1 e 2

Materiais e Métodos

Ratinhos C57B1/6 da Animal Resource Unit, University of Auckland, foram criados e alojados sob condições de temperatura e humidade constantes, com comida e cama esterilizada, de acordo com as linhas de orientação do código de ética da instituição. Todos os ratinhos tinham entre 8 e 12 semanas de idade.

Fármacos e administração de fármaco

O DMXAA foi sintetizado como o sal de sódio (Rewcastle et al. (1990) Journal of National Cancer Institute 82:528-529). Dissolveu-se o sal de sódio de DMXAA em água esterilizada e administrou-se oralmente por sonda.

Crescimento tumoral

Implantaram-se subcutaneamente (s.c.) fragmentos de tumor do cólon 38 (~1 mm³) no flanco esquerdo de ratinhos anestesiados (pentobarbital de sódio, 81 mg/kg). As

experiências foram iniciadas quando os tumores tinham aproximadamente 3-4 mm de diâmetro (aproximadamente uma massa de 20 mg). Trataram-se os ratinhos portadores de tumor com fármacos de acordo com o programa de administração anteriormente descrito, e depois mediram-se os tumores utilizando calibradores, três vezes por semana. Calcularam-se os volumes de tumor como $0,52a^2b$, onde a e b são os eixos menor e maior do tumor, respectivamente. Para representação gráfica, calcularam-se as médias aritméticas para cada valor de tempo, contando os tumores curados com volume zero.

Análise de resultados

Experiência I

Implantaram-se tumores em dois grupos de 5 ratinhos. O grupo de tratamento recebeu DMXAA de acordo com o programa apresentado, o grupo de controlo não recebeu qualquer DMXAA. Os ratinhos individuais em cada grupo não foram marcados, e assim qualquer linha dos resultados na folha de cálculo apresentada na Tabela 1 pode ser de qualquer ratinho individual de um grupo particular. Deste modo, a folha de cálculo não mostra qual valor é de cada animal e deste modo quanto qualquer um dos tumores cresceu em relação ao seu tamanho inicial.

Os resultados foram normalizados para permitir a representação gráfica do crescimento médio de tumor começando a partir de um tamanho relativo de 1 (ver Figura 1). Isto foi realizado como se segue:

- todos os tamanhos de tumor ($a_1, a_2...a_n$) no primeiro dia foram adicionados = x (e.g. o que dá 78,0 para os ratinhos não tratados)
- x foi dividido pelo número de ratinhos (n) (e.g. $78,0/5 = 15,6$ para os ratinhos não tratados) = y
- Cada valor individual ($a_1, a_2...a_n$) é dividido por y para cada dia da experiência (e.g. para o primeiro ratinho no grupo de controlo no primeiro dia $5,7/15,6 = 0,365$, no segundo dia $23,6/15,6 = 1,51$ etc.)

Assim, o tamanho de tumor total no primeiro dia é 5, a média é 1, e cada média subsequente dos resultados normalizados mostra o crescimento médio relativamente a 1.

Tabela 1

Tamanhos de tumor reais para ratinhos tratados como descrito na Experiência I

Tratamento	Volume de tumor (mm ³) *															
	* 0,52 X (o eixos menores) ² X eixos maiores de tumor															
	0 dia	1 dia	3 dia	6 dia	8 dia											
Não tratados	5,7	23,6	31,5	251,6	235,9											
	12,6	23,6	130,8	178,3	235,9											
	12,6	39,6	84,8	140,1	266,4											
	23,6	10,1	77,1	165,6	285,4											
	23,6	61,6	110,7	204,4	362,3											
	0 dia	1 dia	3 dia	6 dia	8 dia	10 dia	13 dia	15 dia	17 dia	19 dia	21 dia	24 dia	26 dia	28 dia	31 dia	
30-15-15 mg/kg	6,3	18,8	6,3	6,3	0,0	14,1	4,2	0,0	0,5	0,0	0,0	0,0	0,0	150,3	373,4	
DMBA oralmente.																
	18,8	18,8	18,8	0,0	1,0	1,0	0,0	0,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
	18,8	18,8	1,0	14,1	1,0	1,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
	14,1	6,3	14,1	4,2	6,3	0,0	0,5	4,2	0,0	0,5	0,5	0,0	0,0	0,0	0,0	
	14,1	18,8	14,1	14,1	6,3	1,0	4,2	0,0	0,5	0,5	1,0	6,3	41,7	0,0	0,0	

Tabela 2

Resultados normalizados para ratinhos tratados como descrito na Experiência I

Resultados normalizados na Exp. I

	Tempo	0	2	4	7	9											
Controlo	(dias)																
		0,36	1,51	2,02	16,13	15,12											
		0,81	1,51	8,39	11,43	15,12											
		0,81	2,54	5,43	8,98	17,08											
		1,51	0,65	4,94	10,62	18,30											
		1,51	3,95	7,10	13,10	23,22											
30+15+15	Tempo	0	1	3	6	8	10	13	15	17	19	21	24	26	28	31	
DMXAA	(dias)																
		0,43	1,30	0,43	0,43	0	0,98	0,29	0	0,04	0	0	0	0	10,44	25,93	
		1,30	1,30	1,30	0,00	0,07	0,07	0,00	0,04	0,00	0	0	0	0	0	0	
		1,30	1,30	0,07	0,98	0,07	0,07	0,07	0,00	0,00	0	0	0	0	0	0	
		0,98	0,43	0,98	0,29	0,43	0,00	0,04	0,29	0,00	0,04	0,04	0	0	0	0	
		0,98	1,30	0,98	0,98	0,43	0,07	0,29	0	0,04	0,04	0,07	0,43	2,90	0	0	

Experiência II

Este exemplo foi realizado utilizando quatro grupos de ratinhos. O Grupo 1 (controlo, n = 5) não recebeu qualquer tratamento. O Grupo 2 (n = 5) recebeu duas doses de 15 mg/kg de DMXAA. O Grupo 3 (n = 5) recebeu uma dose única de 30 mg/kg de DMXAA. O Grupo 4 (n = 6) recebeu três doses de DMXAA em concentrações de 30+15+15 mg/kg. Nesta experiência os tumores tinham todos 14 mm³ no início da experiência. Os resultados foram normalizados por divisão por 14 para dar o tamanho relativamente ao tamanho inicial.

Tabela 3

Tamanhos de tumor reais para ratinhos tratados como descrito na Experiência II

Tratamento	Volume de tumor (mm³)*							
	* 0,52 X (o eixos menores) ² X eixos maiores de tumor							
Não tratado	0 dia	3 dia	5 dia	7 dia	10 dia			
	14,0	140,4	299,5	442,3	442,3			
	14,0	78,1	126,4	140,4	299,5			
	14,0	31,2	50,0	97,4	191,1			
	14,0	52,7	93,6	263,3	898,6			
	14,0	18,7	50,0	130,0	547,6			
30 mg/kg DMXAA oralmente	0 dia	3 dia	5 dia	7 dia	10 dia	12 dia	14 dia	
	14,0	14,0	17,6	17,6	50,0	55,3	140,4	
	14,0	48,7	48,7	58,5	91,0	152,9	347,5	
	14,0	33,3	33,3	41,6	152,9	332,7	505,4	
	14,0	23,4	50,0	91,0	91,0	332,7	623,9	
	14,0	14,0	25,0	25,0	50,0	58,5	172,0	
	0 dia	3 dia	5 dia	7 dia	10 dia	12 dia	14 dia	17 dia
30-15-15 mg/kg DMXAA oralmente	14,0	9,4	9,4	2,4	0,0	0,0	0,0	0,0
	14,0	6,2	6,2	4,2	1,0	1,0	0,0	0,0
	14,0	10,5	10,5	4,6	3,1	0,8	0,0	0,0
	14,0	18,7	14,0	14,0	6,2	4,2	1,0	0,0
	14,0	14,0	14,0	14,0	4,2	4,1	1,0	0,0
	14,0	14,0	18,7	14,0	4,2	4,2	1,0	0,0
15-15 mg/kg oralmente DMXAA	0 dia	3 dia	5 dia	7 dia	10 dia	12 dia	14 dia	
	14,0	47,3	85,9	96,7	96,7	126,4	263,3	
	14,0	14,0	31,2	31,2	37,5	112,3	249,6	
	14,0	31,2	31,2	37,5	78,1	112,3	249,6	
	14,0	58,5	112,3	172,0	274,6	274,6	546,0	
	14,0	41,6	131,0	168,3	366,0	676,0	973,4	

Tabela 4

Resultados normalizados para ratinhos tratados como descrito na Experiência II

Resultados normalizados na Exp. II Oral

Tempo	0	3	5	7	10	13		
Grupo de controlo	1	10	21,33	31,5	31,5			
Resultados normalizados	1	5,56	9	10	21,33	24,89		
	1	2,22	3,56	6,94	13,61	24,89		
	1	3,75	6,67	18,75	64	81		
	1	1,33	3,56	9,26	39			
DMXAA	0	3	5	7	10	12	14	17
Oral 30-15-15 mg/kg	1	0,67	0,67	0,17	0	0	0	0
	1	0,44	0,44	0,3	0,07	0,07	0	0
	1	0,75	0,75	0,33	0,22	0,06	0	0
	1	1,33	1	1	0,44	0,3	0,07	0
	1	1	1	1	0,3	0,29	0,07	0
	1	1	1,33	1	0,3	0,3	0,07	0
Oral 15-15 mg/kg	0	3	5	7	10	12	14	
	1	3,37	6,12	6,89	6,89	9	18,75	
	1	1	2,22	2,22	2,67	8	17,78	
	1	2,22	2,22	2,67	5,56	8	17,78	
	1	4,17	8	12,25	19,56	19,56	38,89	
	1	2,96	9,33	11,99	26,07	48,15	69,33	
Oral 30 mg/kg	0	3	5	7	10	12	14	
	1	1	1,25	1,25	3,56	3,94	10	
	1	3,47	3,47	4,17	6,48	10,89	24,75	
	1	2,37	2,37	2,96	10,89	23,7	36	
	1	1,67	3,56	6,48	6,48	23,7	44,44	
	1	1	1,78	1,78	3,56	4,17	12,25	

Resultados

Experiência I

A experiência de atraso no crescimento de tumor foi conduzida utilizando 2 regimes de fármaco: controlos não tratados (n = 5) e DMXAA oral (n = 5) administrado em 3 doses. A primeira dose (30 mg/kg), foi administrada para t = 0 horas seguida por duas doses mais baixas cada uma de 15 mg/kg para t = 4 horas e t = 8 horas, respectivamente. Mediu-se o tamanho

de tumor três vezes por semana e normalizaram-se os resultados como acima descrito. Os resultados são apresentados na Tabela 1 (resultados em bruto), Tabela 2 (resultados normalizados) e Figura 1, Exp. I (representados como um gráfico).

Como se mostra na Figura 1, Exp. I, no grupo de controlo, os tumores continuaram a crescer ao longo do decurso da experiência. Em contraste, no grupo de tratamento, o tamanho de tumor médio diminuiu ao longo dos primeiros 17 dias da experiência com 4/5 ratinhos curados completamente em 24 dias. Num animal, após redução inicial do tamanho de tumor, o tamanho de tumor começou a aumentar aproximadamente 17 dias após tratamento.

Experiência II

Neste exemplo, a experiência de atraso no crescimento de tumor foi conduzida utilizando 4 regimes de fármaco: controlos não tratados (Grupo 1, n = 5); duas doses de 15 mg/kg de DMXAA separadas por um intervalo de 4 horas (Grupo 2, n = 5); uma dose única de 30 mg/kg de DMXAA (Grupo 3, n = 5); três doses de DMXAA em concentrações de 30+15+15 mg/kg administradas para t=0, 4 e 8 horas respectivamente (Grupo 4, n = 6). A dose de 30 mg/kg é a dose única tolerada máxima, Zhao et al. (Cancer Chemother. Pharmacol. 2002 Jan; 49(1):20-6). Mediu-se o tamanho de tumor três vezes por semana e normalizaram-se os resultados como acima descrito. Os resultados são apresentados na Tabela 3 (resultados em bruto), Tabela 4 (resultados normalizados) e Figura 1, Exp. II (representados como um gráfico).

Como se mostra na Figura 1, Exp. II, no grupo de controlo, no grupo de dose única, no grupo de dose 30 mg/kg e no grupo de dose 2x15 mg/kg, os tumores continuaram a crescer ao longo do decurso da experiência. Em contraste, no grupo de tratamento de 30+15+15 mg/kg, o tamanho de tumor médio diminuiu ao longo dos primeiros 17 dias da experiência com 6/6 ratinhos curados completamente em 17 dias.

Deste modo, em contraste com outros regimes de tratamento, em particular uma dose única para a dose máxima tolerada (MTD), a estratégia de múltiplas doses resultou surpreendentemente num efeito antitumoral muito significativo

sem os efeitos colaterais graves que seriam de esperar considerando a área sob a curva de concentração.

Experiência 3

Métodos

Em ratinhos nus implantaram-se subcutaneamente 5×10^6 células de cancro do cólon de humano HT29. Quando os tumores atingiram um diâmetro de 6-8 mm, colocaram-se aleatoriamente os ratinhos em grupos de 5 e receberam nenhum fármaco (controlos não tratados), DMXAA (sal de sódio) numa dose oral única de 28 mg/kg ou DMXAA (sal de sódio) em dose orais de 28 mg/kg seguindo-se duas doses adicionais de 15 mg/kg 4 e 8 horas após a dose inicial. Mediram-se depois os tumores utilizando calibradores a cada 2-3 dias e calcularam-se os volumes. Representam-se graficamente as curvas de crescimento de tumor comparativas em relação aos valores no início do tratamento (volume relativo de tumor).

Conclusão

O DMXAA induz actividade antitumoral pela via oral contra um xenoenxerto de carcinoma do cólon de humano. A actividade máxima foi conseguida por um programa envolvendo uma dose de "carga" inicial próxima do máximo tolerado seguida por duas doses de manutenção de 50% da dose inicial.

Lisboa, 2008-10-22

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA), ou um seu sal ou éster farmacêuticamente aceitável, para a fabricação de um medicamento oral para a modulação de crescimento neoplásico, onde:

- (i) DMXAA, ou um seu sal ou éster farmacêuticamente aceitável, é administrado em duas ou mais dosagens discretas, separadas por um intervalo de tempo;
- (ii) a primeira dose é superior a 50% da dose máxima tolerada;
- (iii) a primeira dose é superior a 1,5 vezes o valor da uma ou mais doses subsequentes; e
- (iv) o referido intervalo de tempo está na gama de 1 a 6 horas.

2. Utilização de acordo com a reivindicação 1, onde o referido medicamento é uma formulação de libertação controlada que, em utilização, liberta pelo menos duas doses discretas de DMXAA, ou um seu sal ou éster farmacêuticamente aceitável, separadas por um intervalo de tempo na gama de 1 a 6 horas.

3. Utilização de acordo com a reivindicação 1 ou a reivindicação 2 onde o referido intervalo de tempo é superior a 1 hora.

4. Utilização de acordo com a reivindicação 1 ou a reivindicação 2 onde o referido intervalo de tempo é superior a 2 horas.

5. Utilização de acordo com a reivindicação 1 ou a reivindicação 2 onde o referido intervalo de tempo é superior a 4 horas.

6. Utilização de acordo com a reivindicação 1 ou a reivindicação 2 onde o referido intervalo de tempo é de 6 horas.

7. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes onde a primeira dose está na gama de 3000 a 5300 mg/m².

8. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes onde a primeira dose está na gama de 4000 a 5300 mg/m².

9. Utilização de acordo com a reivindicação 7 ou a reivindicação 8, onde a primeira dose está na gama de 5250-5300 mg/m² com uma ou duas doses subsequentes, cada uma na gama de 2600-2725 mg/m².

10. Utilização de acordo com a reivindicação 9, onde a primeira dose está na gama de 5250-5300 mg/m² com duas doses subsequentes cada uma na gama de 2600-2725 mg/m².

11. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes onde a utilização é para modulação de crescimento neoplásico no cancro.

12. Formulação farmacêutica compreendendo DMXAA, ou um seu sal ou éster farmacêuticamente aceitável, onde a referida formulação farmacêutica está adaptada para administração oral de DMXAA, ou do seu sal ou éster farmacêuticamente aceitável, no seu local de acção num mamífero necessitado, em duas ou mais doses discretas, separadas por um intervalo de tempo, onde:

- (i) a primeira dose é superior a 50% da dose máxima tolerada;
- (ii) a primeira dose é superior a 1,5 vezes o valor da uma ou mais doses subsequentes; e
- (iii) o intervalo de tempo está na gama de 1 a 6 horas.

13. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 12 onde a referida formulação é uma formulação de libertação controlada que, por administração a um mamífero, liberta DMXAA, ou um seu sal ou éster farmacêuticamente aceitável, em duas ou mais doses discretas separadas por um intervalo de tempo na gama de 1 a 6 horas.

14. Processo para a preparação de uma formulação farmacêutica de acordo com as reivindicações 12 ou 13 onde o referido processo compreende associar uma primeira dose unitária de DMXAA, ou de um seu sal ou éster farmacêuticamente aceitável, com pelo menos uma dose unitária adicional de DMXAA, ou de um seu sal ou éster farmacêuticamente aceitável, e um ou mais seus transportadores farmacêuticamente

aceitáveis, onde, por administração a um indivíduo, a referida primeira dose unitária e as referidas doses unitárias adicionais são libertadas da formulação em doses discretas separadas por um intervalo de tempo que está na gama de 1 a 6 horas, e onde a primeira dose é superior a 50% da dose máxima tolerada e superior a 1,5 vezes o valor das uma ou mais doses subsequentes.

15. *Kit* compreendendo em combinação para utilização separada ou sequencial na modulação do crescimento neoplásico, uma primeira dose unitária de DMXAA, ou de um seu sal ou éster farmacologicamente aceitável, e uma segunda dose unitária de DMXAA, ou de um seu sal ou éster farmacologicamente aceitável, onde as referidas primeira e segunda doses unitárias são para administração oral em doses discretas separadas ou sequenciais separadas por um intervalo de tempo inferior a 24 horas e onde a primeira dose é superior a 50% da dose máxima tolerada e superior a 1,5 vezes o valor da segunda dose.

Lisboa, 2008-10-22

RESUMO

"Composição anticancerosa compreendendo DMXAA"

O presente invento refere-se à utilização de compostos tais como compostos da classe do ácido xantenona-acético tal como ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA) para o tratamento do cancro, onde os compostos são administrados gastrointestinalmente, preferivelmente oralmente. Mais particularmente, o invento refere-se à utilização destes compostos, onde o composto é entregue ao local de acção no paciente a tratar em duas ou mais doses.

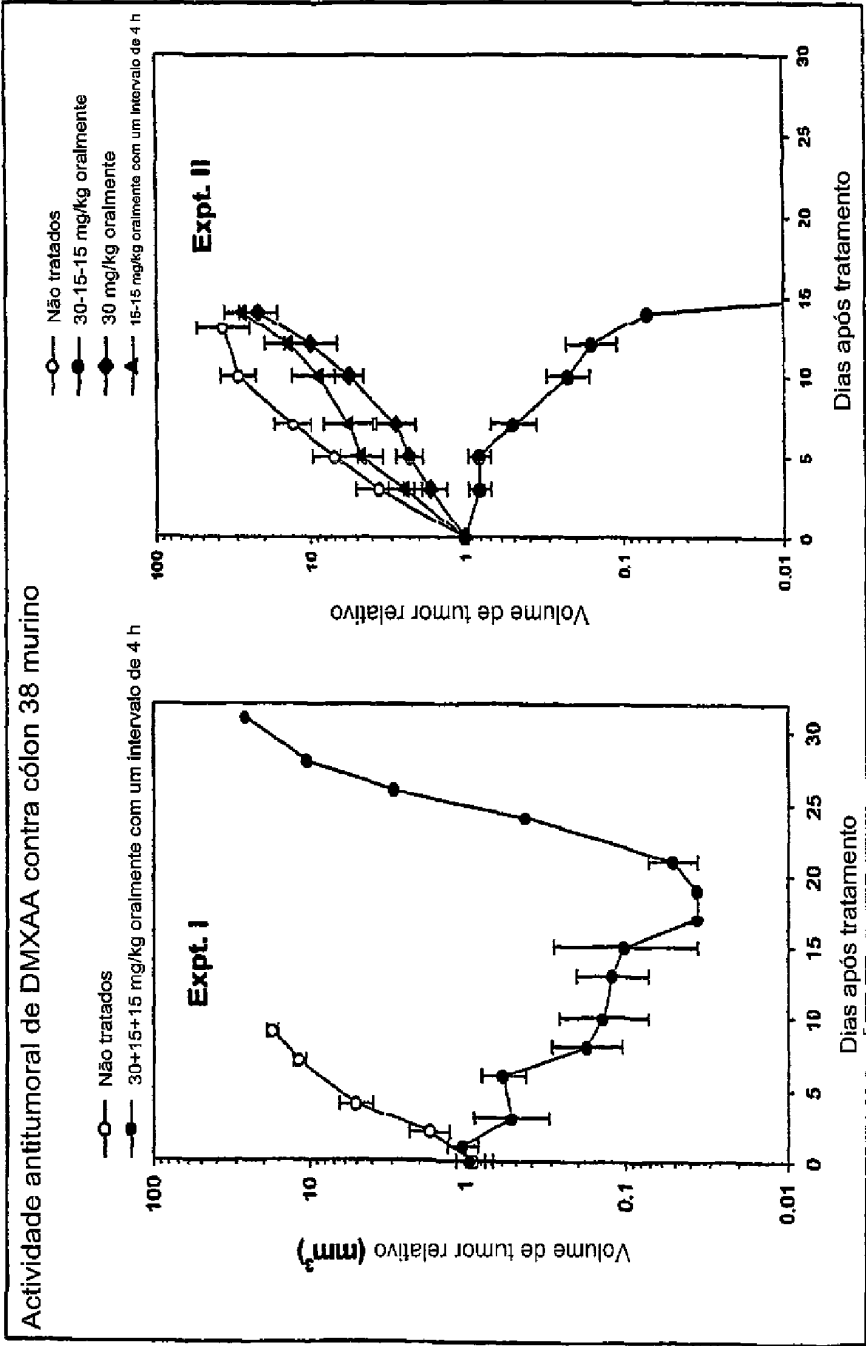


FIGURA 1

FIGURA 2

