

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2008.11.25	(73) Titular(es): NOVARTIS AG	
(30) Prioridade(s): 2007.11.28 US 4549 P	LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL	CH
(43) Data de publicação do pedido: 2010.09.08	(72) Inventor(es):	
(45) Data e BPI da concessão: 2015.03.18 121/2015	GABRIELA GRUIA	US
	RANJANA TAVORATH	US
	(74) Mandatário:	
	NUNO MIGUEL OLIVEIRA LOURENÇO	
	RUA CASTILHO, Nº 50 - 9º 1269-163 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **UTILIZAÇÃO DE ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA EM MENINGIOMA**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE À UTILIZAÇÃO DE UM ANÁLOGO DE SOMATOSTATINA (SRIF) QUE TEM UMA ALTA AFINIDADE DE LIGAÇÃO AO SSTR1,2,3,5 HUMANO, OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA O TRATAMENTO DE MENINGIOMA.

RESUMO

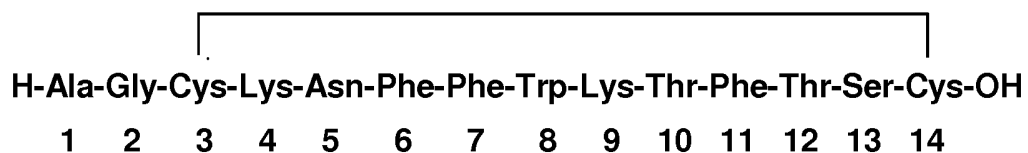
“UTILIZAÇÃO DE ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA EM MENINGIOMA”

A presente invenção refere-se à utilização de um análogo de somatostatina (SRIF) que tem uma alta afinidade de ligação ao SSTR1,2,3,5 humano, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de meningioma.

DESCRIÇÃO**“UTILIZAÇÃO DE ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA EM MENINGIOMA”**

A presente invenção refere-se a uma nova utilização de peptidomiméticos de somatostatina (SRIF) (também referidos como análogos de somatostatina ou SRIF) no tratamento de meningioma.

A somatostatina é um tetradecapéptido que tem a estrutura:



A classe somatostatina é uma classe conhecida de péptidos pequenos que compreendem a somatostatina-14 que ocorre naturalmente e análogos que apresentam atividade relacionada com a somatostatina, por exemplo, conforme divulgado por A.S. Dutta em *Small Peptides*, Vol. 19, Elsevier (1993). Por “análogo de somatostatina”, conforme utilizado neste contexto, entende-se qualquer polipéptido de cadeia linear ou cíclica que apresenta uma estrutura com base na estrutura da somatostatina-14 que ocorre naturalmente, em que uma ou mais unidades de aminoácidos foram omitidas e/ou substituídas por um ou mais outros radicais amino e/ou em que um ou mais grupos funcionais foram substituídos por um ou mais outros grupos funcionais e/ou um ou mais grupos foram substituídos por um ou vários outros grupos isostéricos. De um modo geral, o termo abrange todos os derivados modificados da somatostatina-14 nativa que exhibe uma atividade relacionada com a

somatostatina, por exemplo, ligam-se a pelo menos um dos cinco receptores de somatostatina (SSTR3), de preferência, na gama nMolar.

A somatostatina natural liga e ativa todos os 5 receptores de somatostatina (SSTR 1-5) com eficácia nmolar e, desse modo, induz os seus múltiplos efeitos fisiológicos.

Os análogos de somatostatina sinteticamente disponíveis diferem na sua afinidade de ligação aos diferentes subtipos de receptores de somatostatina e frequentemente ligam-se seletivamente a um ou poucos subtipos com afinidade significativamente maior.

Um análogo de somatostatina de particular interesse de acordo com a presente invenção apresenta uma alta afinidade de ligação ao SSTR1,2,3,5 humano e são descritos, por exemplo, no documento WO 97/01579. O peptidomimético de somatostatina (SRIF) (também referido como análogo de somatostatina ou SRIF) é o pasireótido.

O pasireótido, também chamado ciclo[$\{4-(\text{NH}_2-\text{C}_2\text{H}_4-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-)\text{Pro}\}$ -Phg-DTrp-Lys-Tyr(4-Bzl)-Phe], Phg com o significado de $-\text{HN}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{CO}-$ e Bzl com o significado de benzilo, é por exemplo divulgado no documento WO02/10192 e é representado pela seguinte fórmula:

localização do tumor é frequentemente incompatível com a remoção total em bruto.

Na ausência de ressecção cirúrgica completa, contudo, a recorrência de tumor é, ao longo do tempo, comum apesar de radiação convencional ou estereotáctica e taxas de sobrevivência de cinco a dez anos são decepcionantemente baixas.

Opções de tratamento hormonais e quimioterapêuticos raramente produzem respostas significativas ou duráveis do tumor.

Os meningiomas são tumores com uma alta frequência de receptores de somatostatina superficiais. Relatou-se que a adição de somatostatina inibe o crescimento de meningioma *in vitro*.

Foi descrito o tratamento de meningioma com octreotida, um análogo de somatostatina octapeptídica com uma semivida mais longa que a somatostatina que ocorre naturalmente de aproximadamente 1,5 horas, o qual pode ser dado por via subcutânea, num número muito limitado de doentes com resultados não evidentes (Jaffrain-Rea ML, Minniti G, Santoro A, Bastianello S, Tamburrano G, *et al.*, *Clin. Neurol. Neurosurg.* 100:40-43,1998; Garcia-Luna PP, Relimpo F, Pumar A, *et al.*, *J. Neurosurg. Sci.* 37: 237-241,1993; Runzi MW, Jaspers C, Windeck R, Benker G, Mehdorn M, *et al.*, *Lancet* 2:217-8, 1989,17).

Além disso, num estudo piloto recente em 16 doentes com meningiomas refratários multiplicativamente recorrentes em tratamento, a octreotida foi estudada com estimulantes

dados de resposta e toxicidade (Glantz MJ, Fadul CE, Chamberlain MC., *Neurology* 69: 969-973).

Contudo, a octreotida é uma molécula lipofílica relativamente grande (que consiste em 8 aminoácidos) que, de preferência, liga-se ao SSTR2 e, apenas com um grau menor, ao SSTR3 e SSTR5 apresentando uma semivida de apenas 1,5 horas.

Dadas às limitações dos agentes disponíveis, alguns doentes não apresentam uma opção de tratamento abortiva aceitável.

Há, portanto, uma necessidade convincente de desenvolver novas abordagens farmacológicas para o tratamento eficaz e seguro de doentes com meningioma.

Surpreendentemente, verificou-se que o composto de acordo com a presente invenção, que tem uma alta afinidade de ligação a diversos SSTR, especialmente o SSTR1,2,3,5, pasireótido, tem um efeito benéfico no tratamento de meningioma, incluindo meningiomas recorrentes ou progressivos.

Pode-se surpreendentemente demonstrar que tanto a eficácia quanto a tolerabilidade do pasireótido (que tem uma semivida prolongada de 11 horas) em doentes com meningiomas recorrentes é melhor do que a observada com outros tratamentos, incluindo octreotida, por exemplo.

O termo "análogo de SRIF com uma alta afinidade de ligação ao SSTR1,2,3,5 humano", conforme usado neste contexto (também referido como COMPOSTO DA INVENÇÃO), refere-se a

compostos que têm uma alta afinidade de ligação ao SSTR1, SSTR2, SSTR3 e SSTR5, de preferência, uma IC50 < 10 nmol/L em SSTR1 e SSTR2 e uma IC50 < 3 nmol/L em SSTR3 e SSTR5; (Schmid *et al.*, *Neuroendocrinol.* 2004;80:47-50). O COMPOSTO DA INVENÇÃO é pasireótido ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

O termo "tratamento", conforme utilizado neste contexto, compreende o tratamento de doentes que têm meningioma, que efetua o retardo de progressão da doença nesses doentes ou leva a doentes com doença estável, isto é, clinicamente inalterada, doentes ou a doentes responsivos, isto é, com uma diminuição no tamanho do tumor.

Pode-se demonstrar por meio de modelos de teste estabelecidos que a utilização do COMPOSTO DA INVENÇÃO, pasireótido, resulta num tratamento eficaz de meningioma.

De acordo com as constatações particulares da invenção, a presente invenção também proporciona uma composição para utilização num método de tratamento de meningioma num indivíduo com necessidade deste tratamento, que compreende administrar ao referido indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz do COMPOSTO DA INVENÇÃO, pasireótido, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

Num aspecto adicional, a presente invenção refere-se à utilização do COMPOSTO DA INVENÇÃO, pasireótido, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de meningioma.

A presente invenção também se refere a uma composição farmacêutica para utilização no o tratamento de meningioma, a qual compreende uma quantidade terapêuticamente eficaz do COMPOSTO DA INVENÇÃO, pasireótido, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, junto com um ou mais diluentes ou veículos farmacêuticamente aceitáveis.

Da mesma forma, é divulgada neste documento uma embalagem comercial que compreende um COMPOSTO DA INVENÇÃO, pasireótido, junto com instruções para sua utilização no tratamento de meningioma.

AS Composições farmacêuticas para o tratamento de meningioma compreendem uma quantidade eficaz de um COMPOSTO DA INVENÇÃO, pasireótido, na forma de base livre ou na forma de sal farmacêuticamente aceitável juntamente com um ou mais diluentes ou veículos farmacêuticamente aceitáveis. Tais composições podem ser formuladas de maneira convencional. Um COMPOSTO DA INVENÇÃO, pasireótido, pode também ser administrado na forma de liberação sustentada, por exemplo, na forma de implantes, microcápsulas, microesferas ou nanoesferas que compreendem, por exemplo, um polímero ou copolímero biodegradável, na forma de uma formulação lipossômica, ou na forma de um autogel, por exemplo, uma composição sólida ou semissólida capaz de formar um gel após interação com os fluidos corporais do doente.

O COMPOSTO DA INVENÇÃO, pasireótido, podem, por exemplo, ser formulado conforme divulgado no documento W005/046645.

O COMPOSTO DA INVENÇÃO, pasireótido, ou um sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo, pode ser administrado por uma via convencional, por exemplo, por via parentérica, por exemplo, na forma de soluções ou suspensões injetáveis (incluindo, por exemplo, a forma de liberação sustentada conforme indicada acima), oralmente, utilizando um intensificador de absorção convencional, se necessário, numa forma nasal ou um supositório ou topicamente, por exemplo, na forma de uma preparação líquida oftálmica, gel, pomada ou suspensão, por exemplo, uma formulação lipossômica, microesfera ou nanoesfera, por exemplo, para instilação ou injeções subconjuntivais ou intraoculares ou perioculares.

As presentes composições farmacêuticas são preparadas de uma maneira conhecida *per se*, e compreendem aproximadamente, de 1% a 100%, de preferência, de aproximadamente 1% a 40%, especialmente, de aproximadamente 20% a 30%, do ingrediente ativo.

A estrutura dos ingredientes ativos identificados por números de códigos, nomes genéricos ou comerciais pode ser tomada da edição atual do compêndio padrão "The Merck Index" ou a partir de base de dados, por exemplo, Patentes Internacionais (por exemplo, *IMS World Publications*). Qualquer pessoa versada na técnica é totalmente habilitada para identificar os ingredientes ativos e, com base nessas referências, também habilitada a fabricar e testar as indicações e propriedades farmacêuticas em modelos de teste padrões, tanto *in vitro* quanto *in vivo*.

Deve ser entendido que na discussão de composições para utilização, as referências aos ingredientes ativos destinam-se também a incluir os sais farmaceuticamente

aceitáveis. Se esses ingredientes ativos tiverem, por exemplo, pelo menos um centro básico, os mesmos podem formar sais de adição de ácido. Podem também ser formados sais de adição de ácido correspondentes que têm, se desejados, um centro básico adicionalmente presente. Os ingredientes ativos que têm um grupo ácido (por exemplo, COOH) também podem formar sais com bases. Os sais incluem sais de adição de ácido com, por exemplo, ácidos inorgânicos, ácidos poliméricos ou ácidos orgânicos, por exemplo, com ácido clorídrico, ácido acético, ácido láctico, ácido aspártico, ácido benzoico, ácido succínico ou ácido pamoico. Os sais de adição de ácido podem existir como sais mono ou divalentes, por exemplo, dependendo se 1 ou 2 equivalentes ácidos são adicionados ao COMPOSTO DA INVENÇÃO na forma de base livre. Os sais preferidos, de acordo com a presente invenção são os sais de pasireótido.

O sais de pasireótido preferidos são os lactato, aspartato, benzoato, succinato e pamoato, incluindo sais mono e di, mais preferencialmente, o sal diaspartato e o sal monopamoato.

O ingrediente ativo ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo pode também ser utilizado na forma de um hidrato ou incluir outros solventes utilizados para cristalização.

A pessoa versada na técnica pertinente é completamente habilitado a selecionar um modelo de teste relevante para demonstrar as indicações terapêuticas e efeitos benéficos acima e a seguir indicados.

A atividade farmacológica do COMPOSTO DA INVENÇÃO, pasireótido, em meningioma pode, por exemplo, também ser

demonstrada em estudos clínicos.

A dosagem eficaz dos ingredientes ativos empregues pode variar dependendo do composto ou composição farmacêutica particular empregue, do modo de administração, da gravidade do estado a ser tratado. Desse modo, o regime de dosagem é selecionado de acordo com uma variedade de fatores, incluindo a via de administração e a função renal e hepática do doente. Um médico, clínico ou veterinário versado na técnica podem prontamente determinar e prescrever a quantidade eficaz dos únicos ingredientes ativos exigidos para impedir, melhorar ou deter o progresso da doença. Uma precisão ótima na obtenção da concentração dos ingredientes ativos dentro do intervalo que produz eficácia sem toxicidade exige um regime com base na cinética da disponibilidade dos ingredientes ativos a sítios-alvo. Isso envolve uma consideração da distribuição, equilíbrio, e eliminação dos ingredientes ativos.

A eficácia de pasireótido no tratamento de meningioma é demonstrada num ensaio de braço único, fase II em doentes com meningioma intracraniano recorrente ou progressivo documentado que não tiveram êxito com a terapêutica convencional e não são candidatos a ressecção cirúrgica completa de seus tumores e/ou radiação no momento de entrada no estudo. Os doentes recebem pasireótido por via subcutânea a uma dose de 1.200 µg duas vezes diariamente. Um ciclo de tratamento é definido como quatro semanas de terapia. Contagens sanguíneas completas são obtidas, e são realizados exames neurológicos e varrimento por MR craniana intensificado por contraste.

Os doentes continuarão com o tratamento até que doença progressiva seja documentada, o desenvolvimento de uma toxicidade inaceitável, pedido do doente/investigador para descontinuar tratamento, ou morte.

Lisboa, 21 de Maio de 2015

REIVINDICAÇÕES

1. Pasireótido ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para utilização no tratamento de meningioma.
2. Composição para utilização no tratamento de meningioma, que compreende pasireótido ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, juntamente com um ou mais diluentes ou veículos farmacologicamente aceitáveis do mesmo.

Lisboa, 21 de Maio de 2015