

(11) Número de Publicação: **PT 1478355 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 31/337 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2002.03.21	(73) Titular(es): AVENTIS PHARMA S.A.
(30) Prioridade(s): 2001.03.21 US 813018	20, AVENUE ARON 92165 ANTONY CÉDEX FR
(43) Data de publicação do pedido: 2004.11.24	(72) Inventor(es): MARIE-CHRISTINE BISSERY FR
(45) Data e BPI da concessão: 2007.03.07 005/2007	(74) Mandatário: PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÕES ANTITUMORAIS CONTENDO DERIVADOS DE TAXANO.**

(57) Resumo:

RESUMO

"COMPOSIÇÕES ANTITUMORAIS CONTENDO DERIVADOS DE TAXANO"

É descrita uma composição farmacêutica composta por acetociclopropiltaxotero ou um seu derivado, e, pelo menos, um de um agente alquilante, um antimetabolito, um veneno de "spindle", uma epidofilotoxina, um antibiótico, uma enzima, um inibidor da topoisomerase, um complexo de coordenação de platina, um modificador da resposta biológica ou um inibidor do factor de crescimento.

DESCRIÇÃO

"COMPOSIÇÕES ANTITUMORAIS CONTENDO DERIVADOS DE TAXANO"

A presente invenção refere-se a combinações do análogo do taxotero acetociclopropiltaxotero (composto de fórmula 1) com substâncias que são terapêuticamente úteis no tratamento de doenças neoplásicas.

O Taxol, o Taxotero e os seus análogos, os quais possuem propriedades antitumorais e antileucémicas notáveis, são especialmente úteis no tratamento de cânceros do cólon, ovário, mama ou pulmão.

A preparação de taxol, Taxotero e seus derivados é objecto, por exemplo, das Patentes europeias EP 0253738 e EP 0253739 e do Pedido Internacional PCT WO 92/09589.

O pedido internacional PCT WO 94/10995 divulga combinações de taxol, taxotero ou seus análogos com, pelo menos, uma substância terapêuticamente útil para o tratamento de doenças neoplásicas. Os compostos a serem combinados com taxol, taxotero ou seus análogos são seleccionados do grupo consistindo em: (1) agentes alquilantes, tais como, ciclofosfamida, isosfamida, melfalano, hexametilenotetramina, tiotepa e dacarbazina, (2) antimetabolitos, tais como, 5-fluorouracilo, citarabina, metotrexato, idatrexato e trimetrexato, (3) venenos de "spindle", tais como, os alcalóides da vinca, os seus análogos sintéticos ou semi-sintéticos, estramustina e os taxóides, (4)

epidofilotoxinas, tais como, etopósido e tenipósido, (5) antibióticos, tais como, daunorrubicina, doxorrubicina, bleomicina e mitomicina, (6) enzimas, tais como, L-as-paraginase, (7) inibidores da topoisomerase, tais como, camptotecina e os seus derivados, CPT-11, topotecano e derivados do piridobenzoindole, (8) complexos de coordenação de platina, tais como, cisplatina e carboplatina, (9) procarbazona, mitoxantrona e (10) modificadores da resposta biológica e inibidores do factor de crescimento, tais como, interferões e interleucinas.

Geralmente, as doses utilizadas, que dependem de factores distintivos do sujeito a ser tratado, situam-se entre 1 e 10 mg/kg, administrados intraperitonealmente ou entre 1 e 3 mg/kg, administrados intravenosamente.

Foi agora verificado, e isto constitui o objectivo da presente invenção, que a eficácia do análogo do taxotero acetociclopropiltaxotero (composto de fórmula 1) pode ser consideravelmente melhorada, quando este é administrado em combinação com, pelo menos, uma substância que seja terapeuticamente útil em tratamentos anticancro e tem um mecanismo idêntico ou diferente dos derivados do taxano.

Entre as substâncias que podem ser utilizadas em associação ou em combinação com o análogo do taxotero acetociclopropiltaxotero (composto de fórmula 1) são venenos de "spindle" seleccionados de alcalóides da vinca, tais como, vinblastina ou vincristina ou os seus análogos sintéticos navelbina ou estramustina ou os antibióticos daunorrubicina, doxorrubicina, bleomicina ou mitomicina, os inibidores da topoisomerase camptotecina, CPT-11 e topotecano e os complexos de coordenação

de platina, cisplatina ou carboplatina.

Além disso, uma vez que a actividade dos produtos depende das doses utilizadas, é possível utilizar doses mais elevadas e aumentar a actividade, reduzindo, simultaneamente, os fenómenos de toxicidade ou atrasando o seu aparecimento, por combinação de factores de crescimento do tipo hematopoiético, tais como G-CSF GM-CSF ou determinadas interleucinas, com taxol, Taxotero, seus análogos ou suas combinações com outras substâncias terapeuticamente activas.

As combinações ou associações de acordo com a invenção permitem que os fenómenos de resistência pleiotrópica ou "resistência multi-fármaco" sejam evitados ou retardados.

A eficácia melhorada de uma combinação de acordo com a invenção pode ser demonstrada pela determinação da sinergia terapêutica. Uma combinação manifesta a sinergia terapêutica se for terapeuticamente superior a qualquer um dos constituintes utilizados na sua dose óptima (T.H. Corbett *et al.*, *Cancer Treatment Reports*, **66**: 1187 (1982)).

Para demonstrar a eficácia de uma combinação, pode ser necessário comparar a dose máxima tolerada da combinação, com a dose máxima tolerada de cada um dos constituintes separados, no estudo em questão. Esta eficácia pode ser quantificada, por exemplo, pelo \log_{10} das células mortas, o qual é determinado de acordo com a fórmula seguinte:

$$\log_{10} \text{ das células mortas} = T-C \text{ (dias)}/3,32 \times T_d$$

na qual, T-C representa o tempo que as células levaram a crescer, o qual é o tempo médio em dias, para os tumores do grupo tratado (T) e os tumores do grupo tratado (C) atingirem um valor predeterminado (por exemplo, 1 g) e T_d representa o tempo, em dias, necessário para o volume do tumor duplicar nos animais de controlo [T.H. Corbett *et al.*, *Cancer*, **40**, 2660-2680 (1977); F.M. Schabel *et al.*, *Cancer Drug Development*, Parte B, *Methods in Cancer Research*, **17**, 3-51, Nova Iorque, Academic Press Inc. (1979)]. Um produto é considerado activo se o \log_{10} das células mortas for superior ou igual a 0,7. Um produto é considerado muito activo se o \log_{10} das células mortas for superior a 2,8.

A combinação, utilizada na sua própria dose máxima tolerada, na qual cada um dos constituintes irá estar presente numa dose que, geralmente, não excede a sua dose máxima tolerada, irá manifestar sinergia terapêutica quando o \log_{10} das células mortas for superior ao valor do \log_{10} das células mortas do melhor constituinte, quando este é administrado isoladamente.

A eficácia das combinações em tumores sólidos pode ser determinada experimentalmente, da seguinte forma:

Os animais submetidos à experiência, geralmente murganhos, são enxertados subcutaneamente, bilateralmente, com 30 a 60 mg de um fragmento de tumor, no dia 0. Os animais apresentando tumores são misturados antes de serem submetidos aos vários tratamentos e controlos. No caso do tratamento de tumores avançados, é permitido que os tumores se desenvolvam até ao tamanho pretendido, sendo eliminados os animais apresentando tumores insuficientemente desenvolvidos. Os animais seleccionados são distribuídos aleatoriamente para serem submetidos aos tratamentos e controlos. Os animais que não

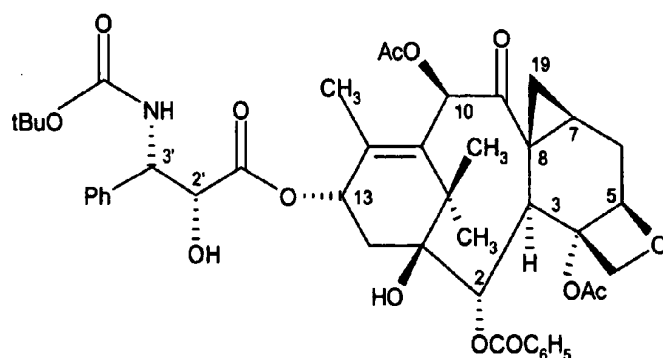
apresentam tumores podem, também, ser submetidos aos mesmos tratamentos que os animais que apresentam tumor, de forma a ser possível dissociar o efeito tóxico do efeito específico sobre o tumor. A quimioterapia é, geralmente, iniciada 3 a 22 dias após o enxerto, dependendo do tipo de tumor, e os animais são observados todos os dias. Os diferentes grupos de animais são pesados 3 ou 4 vezes por semana, até que seja alcançada a perda de peso máxima e os grupos são, então, pesados, pelo menos uma vez por semana, até o final do ensaio.

Os tumores são medidos 2 ou 3 vezes por semana até que o tumor atinja, aproximadamente, 2 g ou até que o animal morra, se isto ocorrer antes do tumor atingir 2 g. Os animais são autopsiados quando são sacrificados.

A actividade antitumoral é determinada de acordo com os diferentes parâmetros registados.

Para um estudo das combinações em leucemias, os animais são enxertados com um número particular de células e a actividade antitumoral é determinada pelo aumento do tempo de sobrevivência dos murganhos tratados, em relação aos controlos. O produto é considerado activo, se o aumento do tempo de sobrevivência for superior a 27% e é considerado muito activo se for superior a 75%, no caso de leucemias P388.

As experiências foram realizadas utilizando um análogo do taxotero, N-desbenzoil-N-t-butoxicarbonil-7-desoxi-8-desmetil-7, 8-ciclopropataxotero (seguidamente, designado como acetociclopropiltaxotero) com vários agentes quimioterapêuticos. A estrutura do acetociclopropiltaxotero é como se segue:



Foram avaliadas combinações de acetociclopropiltaxotero e dos agentes quimioterapêuticos doxorubicina (antibiótico), cisplatina (complexo de coordenação de platina), navelbina (veneno de "spindle") e CPT-11 (inibidor da topoisomerase), em murganhos apresentando tumores transplantáveis s.c. O modelo de tumor utilizado para avaliar cada combinação de fármacos foi seleccionado, em geral, com base na sua sensibilidade a cada um dos agentes, quando utilizado como monoterapia. Utilizando esquemas intermitentes i.v., foram realizados ensaios de dose total para cada agente isolado e cada combinação.

Para além dos parâmetros descritos acima, foi determinado o índice de toxicidade de combinação (CTI). Ver Corbett, T.H., *et al.*, Response of transplantable tumors of mice to anthracenedione derivatives alone and in combination with clinically useful agents, *Cancer Treat. Rep.* **66**: 1187-1200 (1982). O CTI representa o somatório das fracções com dose letal a 10% (LD₁₀) de cada agente isolado, utilizado na combinação óptima. Este indica a extensão da sobreposição da toxicidade para o hospedeiro. Por exemplo, um CTI de 1 indica que apenas pode ser utilizado 50% da LD₁₀ de cada agente isolado (ou qualquer das proporções, 70:30, 40:60, etc. ...) em combinações, sem incorrer em toxicidade adicional, enquanto que um CTI de 2

indica que pode ser utilizado 100% da LD₁₀ de cada agente isolado em combinação.

A tabela seguinte resume, para cada combinação, a resposta terapêutica e a dose não tóxica mais elevada para cada secção do estudo, os agentes isolados e a combinação.

Tabela: Ensaios de combinação de acetociclopropil taxotero na dose óptima.

Agente (via de administração)	Tumor (local de implantação)	Tratamento			Resposta Terapêutica				
		Dose mg/kg/pol	Planeamento (dias)	Dose total mg/kg	% de perda bwl no nadir (dia do nadir)	TIC %	log das células mortas	Respostas	CTI
acetociclopropil taxotero (IV)	Adv. MA13/C (SC)	34,0	15,22	68,0	2,4 (19)	—	2,9	CR	
Doxorrubicina (IV)		11,0	15,22	22,0	7,0 (26)	—	3,0	3/5	
acetociclopropil taxotero A+	Td=2,6 dias	34,0	simult.	68,0	13,4 (27)	—	5,3	5/5	1,42
Doxorrubicina		11,0		22,0					
Tamanho mediano do tumor 18- 116 mg									
acetociclopropil taxotero (IV)	C51 precoce (SC)	30,0	5,12	60,0	10,7 (17)	0	1,4	TFS 0/7	
Cisplatina		-3,1		6,2	4,8(7)	0	2,7	0/7	
acetociclopropil taxotero A+	Td=2,5 dias	13,6	simult.	26,5	12,5 (16)	0	3,6	2/7	0,68
Cisplatina		2,0		4,0					
CPT-11 (PO)	C51 precoce (SC)	42,5	5,9 2x/d	425,0	3,7(7)	0	1,1	—	
acetociclopropil taxotero A (IV)		21,1	5,9	42,2	8,6 (13)	0	1,5	—	
CPT-11 (PO) ⁺	Td=2 dias	21,0	simult.	210,0	8,3 (13)	0	1,7	—	0,6
acetociclopropil taxotero (IV)		11,9		23,8					
acetociclopropil taxotero (IV)	MA Precoce 17/C (SC)	40,3	5,12	80,6	3,5 (28)	0	4,8	TFS 0/7	
Navelbina		16,0	5,12	-320	11,8 (14)	0	5,5	0/6	
acetociclopropil taxotero A ⁺	Td=1 dia	25,0	5,12	50,0	6,2 (17)	0	8,1	2/7	1,42
Navelbina		16,0	simult.	32,0					
Abreviaturas utilizadas: Td = tempo de duplicação do tumor; bwl = perda de peso corporal; TFS = sobreviventes isentos de tumor; CTI = toxicidade de combinação; IV = intravenoso; PO = por via oral; CR = Resposta Completa.									

Em combinação com a doxorrubicina, a combinação óptima produziu um log das células mortas de 5,3 em murganhos com MA13/C e induziu 100% de regressões completas (nenhuma cura), enquanto que os agentes isolados produziram um log das células mortas mais baixo, *i. e.*, o acetociclopropil taxotero apresentou

um log das células mortas de 2,9 e a doxorubicina - 3,0. O índice de toxicidade de combinação foi 1,42 indicando que pode ser combinada, aproximadamente, 70% da HNTD de cada agente isolado, sem toxicidade adicional.

Com a cisplatina, a combinação óptima produziu um log das células mortas de 3,6 e 2/7 sobreviventes isentos de tumor, no dia 122, em murganhos com Cólon 51, enquanto que os agentes isolados produziram um log das células mortas de 1,4 para o acetociclopropiltaxotero e um log das células mortas de 2,7 para a cisplatina, sem quaisquer sobreviventes isentos de tumor. Foi verificada uma sobreposição importante na recuperação do hospedeiro com um CTI de 0,68, indicando que pode ser administrado menos de 35% de cada um dos agentes isolados em combinação. No entanto, os murganhos não foram hiper-hidratados quando receberam cisplatina, o que pode explicar este grau de toxicidade.

A combinação de acetociclopropiltaxotero com CPT-11 revelou ser, pelo menos, tão bom como o melhor agente isolado presente nas combinações (log de morte celular de 1,7 para a combinação, em oposição a 1,5 para o acetociclopropiltaxotero e 1,1 para a CPT-11). No entanto, o CTI de 0,6 indica uma sobreposição importante da toxicidade para o hospedeiro.

Finalmente, foi verificado um efeito sinérgico muito bom entre o acetociclopropiltaxotero e a navelbina, em murganhos com MA17/A, com um log das células mortas de 8,1 (e 2 sobreviventes isentos de tumor no dia 123) para a combinação, 4,8 para o acetociclopropil taxotero e 5,5 para a navelbina. A combinação produziu uma sobreposição modesta da toxicidade para o hospedeiro, com um CTI de 1,42.

Globalmente, a totalidade das quatro combinações de acetociclopropiltaxotero testadas revelou-se sinérgica, *i. e.*, a actividade antitumoral foi superior na secção de combinação, do que na secção do agente isolado, na dose não-tóxica mais elevada.

Em termos de tolerância, a combinação de acetociclopropil taxotero com doxorubicina ou navelbina, foi bem tolerada, com um CTI de, aproximadamente, 1,4, enquanto que seria necessária uma redução da dose, no caso da combinação de acetociclopropil taxotero com cisplatina ou com CPT-11 (CTI <1).

Os constituintes dos quais a combinação é composta podem ser administrados simultaneamente, semi-simultaneamente, separadamente ou espaçadamente, ao longo de um período de tempo, de forma a obter a eficácia máxima da combinação; sendo possível, para cada administração, fazer variar a sua duração, de uma administração rápida a uma perfusão contínua.

Como um resultado, para os objectivos da presente invenção, as combinações não estão exclusivamente limitadas às que são obtidas por associação física dos constituintes, mas, também, as que permitem uma administração separada, a qual pode ser simultânea ou espaçada ao longo de um período de tempo.

As composições de acordo com a invenção são, de um modo preferido, composições que podem ser administradas parentericamente. No entanto, estas composições podem ser administradas oralmente ou intraperitonealmente, no caso de terapias regionais localizadas.

As composições para administração parentérica são, geralmente, soluções ou suspensões estéreis, farmacologicamente aceitáveis, as quais, opcionalmente, podem ser preparadas quando necessário, no momento da utilização. Para a preparação de soluções ou suspensões não-aquosas, podem ser utilizados óleos vegetais naturais, tais como azeite, óleo de sésamo ou petróleo líquido ou ésteres orgânicos injectáveis, tais como, oleato de etilo. As soluções aquosas estéreis podem consistir numa solução do produto em água. As soluções aquosas são adequadas para administração intravenosa, desde que o pH seja adequadamente ajustado e a solução seja tornada isotónica, por exemplo, com uma quantidade suficiente de cloreto de sódio ou de glucose. A esterilização pode ser realizada por aquecimento ou por quaisquer outros meios que não afectem a composição de um modo adverso. As combinações podem, também, tomar a forma de lipossomas ou a forma de uma associação com transportadores como ciclodextrinas ou polietilenoglicol.

De um modo preferido, as composições para administração oral ou intraperitoneal são suspensões ou soluções aquosas.

Nas combinações de acordo com a invenção, a aplicação dos constituintes, a qual pode ser simultânea, separada ou espaçada ao longo de um período de tempo, é especialmente vantajoso a quantidade do derivado taxano representar de 10 a 90% em peso da combinação, sendo possível que este conteúdo varie de acordo com a natureza da substância associada, a eficácia pretendida e a natureza do cancro a ser tratado.

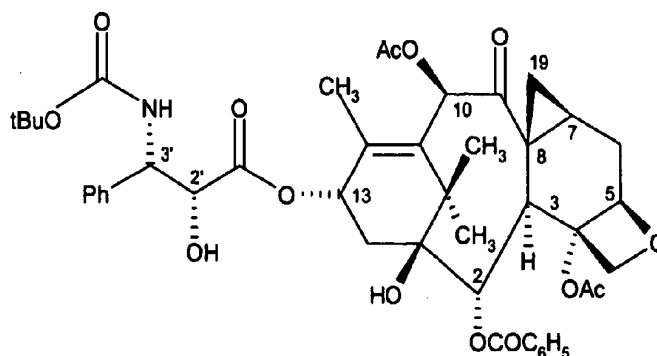
As combinações de acordo com a invenção são especialmente úteis no tratamento de cancros do cólon, mama, ovário ou pulmão, assim como de melanoma e leucemia. Em particular, estas podem

fornecer a vantagem de poderem utilizar os constituintes em doses consideravelmente mais baixas do que aquelas nas quais estes são utilizados isoladamente.

Lisboa, 7 de Maio de 2007

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de um composto de fórmula 1



para a produção de um medicamento para o tratamento de doenças neoplásicas, a ser utilizado

- em combinação com, pelo menos, um veneno de "spindle", seleccionado de alcalóides da vinca e seus análogos sintéticos ou semi-sintéticos estramustina ou navelbina,
- ou em combinação com um antibiótico, seleccionado de daunorrubicina, doxorubicina, bleomicina e mitomicina,
- ou com um inibidor da topoisomerase, seleccionado de camptotecina, CPT-11 e topotecano,
- ou com um complexo de coordenação de platina, seleccionado de cisplatina e carboplatina.

2. Utilização de um composto 1, de acordo com a reivindicação 1, para a produção de um medicamento para o tratamento de doença neoplásica, a ser utilizado em combinação com

doxorubicina.

3. Utilização de um composto 1, de acordo com a reivindicação 1, para a produção de um medicamento para o tratamento de doença neoplásica, a ser utilizado em combinação com navelbina.
4. Utilização de um composto 1, de acordo com a reivindicação 1, para a produção de um medicamento para o tratamento de doença neoplásica, a ser utilizado em combinação com cisplatina.
5. Utilização de um composto 1, de acordo com a reivindicação 1, para a produção de um medicamento para o tratamento de doença neoplásica, a ser utilizado em combinação com CPT 11.

Lisboa, 7 de Maio de 2007