

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

(22) Data de pedido: 2006.10.30	(73) Titular(es): PHARMA MAR, S.A.	
(30) Prioridade(s): 2005.10.31 GB 0522082	POLIGONO INDUSTRIAL LA MINA, AVDA. DE	
(43) Data de publicação do pedido: 2008.09.17	LOS REYES NO 1, COLMENAR VIEJO 28770	ES
(45) Data e BPI da concessão: 2012.03.14 115/2012	(72) Inventor(es): PILAR CALVO SALVE MARÍA TOBIO BARREIRA	ES ES
	(74) Mandatário: MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA AV LIBERDADE, Nº. 69 - 3º D 1250-148 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **FORMULAÇÕES COMPREENDENDO COMPOSTOS RELACIONADOS COM A JORUMICINA, RENIERAMICINA, SAFRACINA OU SAFRAMICINA E UM DISSACARÍDEO PARA TRATAR DOENÇAS PROLIFERATIVAS**

(57) Resumo:

SÃO FORNECIDAS FORMULAÇÕES COM COMPOSTOS RELACIONADOS COM JORUMICINA, RENIERAMICINA, SAFRACINA E SAFRAMICINA, MÉTODOS DE PREPARAR AS MESMAS, ARTIGOS DE FABRICO E KITS COM TAIS FORMULAÇÕES, E MÉTODOS DE TRATAR DOENÇAS PROLIFERATIVAS COM AS MESMAS FORMULAÇÕES.

RESUMO**"FORMULAÇÕES COMPREENDENDO COMPOSTOS RELACIONADOS COM A JORUMICINA, RENIERAMICINA, SAFRACINA OU SAFRAMICINA E UM DISSACARÍDEO PARA TRATAR DOENÇAS PROLIFERATIVAS"**

São fornecidas formulações com compostos relacionados com jorumicina, renieramicina, safracina e saframicina, métodos de preparar as mesmas, artigos de fabrico e kits com tais formulações, e métodos de tratar doenças proliferativas com as mesmas formulações.

DESCRIÇÃO

"FORMULAÇÕES COMPREENDENDO COMPOSTOS RELACIONADOS COM A JORUMICINA, RENIERAMICINA, SAFRACINA OU SAFRAMICINA E UM DISSACARÍDEO PARA TRATAR DOENÇAS PROLIFERATIVAS"

A presente invenção está relacionada com formulações. Mais particularmente está relacionada com composições e formulações de compostos relacionados com a jorumicina, renieramicina, safracina e saframicina, tais como compostos PM00104 e PM00121.

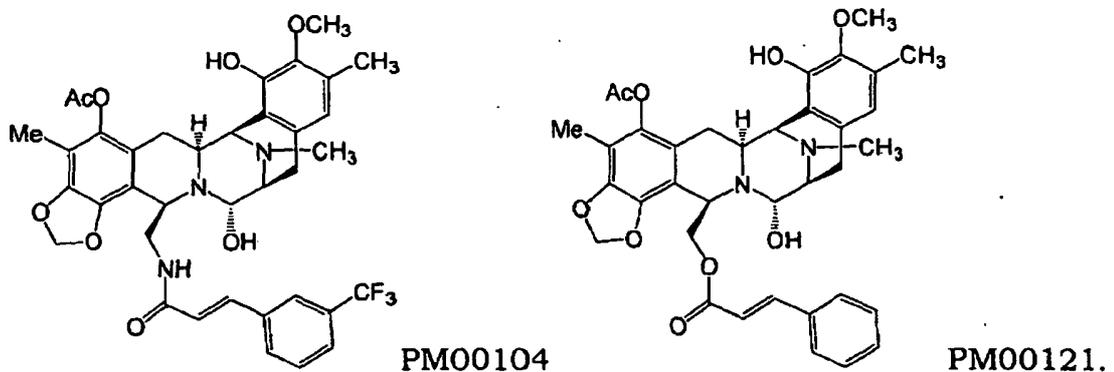
ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A jorumicina é um composto natural isolado a partir da pele e do muco da lesma-do-mar-chocolate *Jorunna funebris* (nudibrânquio do Pacífico) (Fontana A., et al., Tetrahedron (2000), 56, 7305-8). Além disso, a família das renieramicinas é revelada como sendo isolada a partir das esponjas e tunicados (James M.F. et al. J. Am. Chem. Soc. (1982), 104, 265-269; Oku N., et al. Journal Natural Products (2003), 66, 1136-9). Os compostos de safracina e saframicina são revelados em Manzanares I., et al. Curr. Med. Chem. Anti-Cancer Agents (2001), 1, 257-276, bem como em WO 00/18233 e WO 01/87894.

Por causa da descrição detalhada providenciada em tais referências e citações nelas, não são proporcionadas outra vez explicitamente aqui as caracterizações estruturais de tais compostos; qualquer pessoa com habilidade comum nesta tecnologia é capaz de obter tal informação diretamente das fontes citadas aqui e fontes relacionadas. Pelo menos dois de tais compostos, PM00104 e PM00121 serão referidos especificamente aqui para ilustrar características desta invenção.

PM00104 e PM00121 são alcalóides sintéticos relacionados com jorumicina e renieramicinas, e também com compostos de safracina e saframicina. Estes mostram as

seguintes estruturas químicas:



Uma composição farmacêutica compreendendo PM00104 ou PM00121 juntamente com um veículo farmacêuticamente aceitável é reivindicada em WO 01/87894.

PM00104 demonstrou uma atividade *in vitro* significativa contra linhas de células tumorais sólidas e não sólidas bem como uma atividade *in vivo* significativa em várias linhas de células humanas xenoenxertadas em ratinhos, tais como da mama e próstata. Um entendimento preliminar sobre o mecanismo de ação da PM00104 sugeriu alterações do ciclo celular, propriedades de ligação do ADN e inibição transcricional. Além disso, estudos de fase clínica I decorrem atualmente com PM00104. Para detalhes adicionais sobre os dados de atividade da PM00104 e PM00121 ver WO 01/87894.

PM00104 e PM00121, bem como compostos relacionados, são entidades químicas complexas, como revelado pelas suas características estruturais. Além disso, exibem solubilidade aquosa limitada, e é difícil de prever e de conseguir a sua estabilidade, particularmente em formas e formulações biocompatíveis. Estas características desafiam as habilitações comuns e metodologias convencionais nesta tecnologia, particularmente quando se trata da preparação de formulações destes compostos que são para ser prontamente usadas com fins médicos. Tais usos preferencialmente assentam em formulações cujas

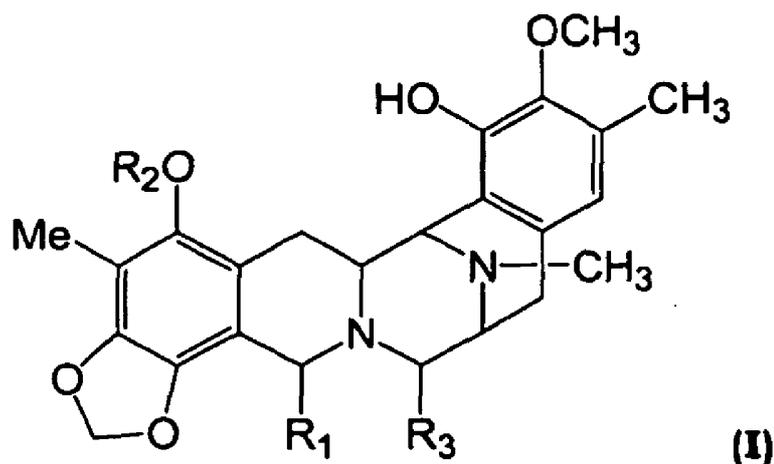
características incluem uma ou mais das seguintes: biocompatibilidade, estabilidade sob condições ambientais, ou sob condições que são o mais próximo possível das condições ambientais, com um prazo de validade que é tão longo quanto possível, e de fácil reconstituição para formar soluções reconstituídas que são tão estáveis em condições ambiente, ou próximas do ambiente, durante o maior tempo possível.

Tendo em vista o potencial destes compostos como agentes antitumorais, existe uma necessidade de providenciar uma formulação que possa resolver os problemas que as formulações convencionais e as metodologias de fabrico não solucionam ou não resolvem completamente. Estes problemas incluem o problema da estabilidade destes compostos. Modalidades de PM00104, PM00121 e formulações de compostos relacionadas devem preferencialmente exibir propriedades de liofilização favoráveis, devem ser preferencialmente susceptíveis de reconstituição imediata, e devem preferencialmente exibir propriedades de diluição, tais como em diluição com fluído de infusão, enquanto apresentam tantas mais características desejáveis das formulações para uso médico quanto as referenciadas aqui. Como indicado anteriormente, modalidades destas formulações devem ser estáveis durante o armazenamento a longo prazo. Além disso, a formulação e a sua metodologia de fabrico devem satisfazer os padrões de biocompatibilidade e devem, assim, permitir o uso eficaz de um veículo da formulação que é não tóxico, pelo menos na concentração usada para infusão.

Uma visão geral das interações entre excipiente-fármaco em formulações parentéricas é providenciada por Akers M.J., em *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 91, 2002, 2283-2300. Esta referência providencia, entre outras coisas, uma secção sobre agentes de volume e lioprotetores, incluindo esta temática no contexto da liofilização.

Considera-se que as metodologias e formulações desenvolvidas no contexto desta invenção são aplicáveis a outros compostos relacionados, além de PM00104 e PM00121.

A invenção está relacionada com uma composição farmacêutica que compreende um dissacarídeo e um composto de fórmula geral (I):



em que R_1 é selecionado do grupo que consiste em $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_a)_2$ e $-\text{CH}_2-\text{OR}_a$, onde cada R_a é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, alquil-CO-, haloalquil-CO-, cicloalquilalquil-CO-, haloalquil-O-CO-, arilalquil-CO-, arilalcenil-CO-, heteroaril-CO-, alcenil-CO-, alquilo, alcenilo e acilo aminoácido, ou os dois grupos R_a juntamente com o átomo de N de $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_a)_2$ formam um grupo heterocíclico;

R_2 é selecionado a partir de alquil-CO-, cicloalquil-CO- e haloalquil-CO-; e

R_3 é OH ou CN; ou

um sal farmacêuticamente aceitável ou estereoisômero do mesmo,

e em que os vários grupos podem ser não substituídos ou substituídos em uma ou mais posições disponíveis por um ou mais grupos adequados tais como R' , OR' ,

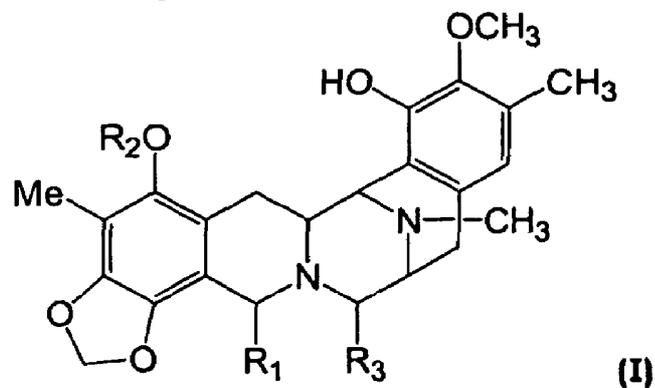
$=\text{O}$, SR' , SOR' , $\text{SO}_2\text{R}'$, NO_2 , NHR' , $\text{N}(\text{R}')_2$, $=\text{N}-\text{R}'$, NHCOR' , $\text{N}(\text{COR}')_2$, $\text{NHSO}_2\text{R}'$, CN , halogéneo, $\text{C}(=\text{O})\text{R}'$, $\text{CO}_2\text{R}'$, $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}'$,

em que cada dos grupos R' é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogénio, OH, NO₂, NH₂, SH, CN, halogéneo, =O, C(=O)H, C(=O)alquilo, CO₂H, C₁-C₁₂ alquilo substituído ou não substituído, C₂-C₁₂ alcenilo substituído ou não substituído, C₂-C₁₂ alcinilo substituído ou não substituído e arilo substituído ou não substituído e onde tais grupos são, eles próprios, substituídos, os substituintes são escolhidos a partir de R' OR', =O, SR', SOR', SO₂R', NO₂, NHR', N(R')₂, =N-R', NHCOR', N(COR')₂, NHSO₂R', CN, halogéneo, C(=O)R', CO₂R', O(C=O)R', em que cada dos grupos R' é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogénio, OH, NO₂, NH₂, SH, CN, halogéneo, =O, C(=O)H, C(=O)alquilo, CO₂H, C₁-C₁₂ alquilo não substituído, C₂-C₁₂ alcenilo não substituído, C₂-C₁₂ alcinilo não substituído e arilo não substituído.

Assim, a presente invenção providencia formulações estáveis de compostos como descrito anteriormente, e métodos de preparar tais formulações. É um objecto desta invenção providenciar uma nova formulação estável de compostos como descrito anteriormente. Em particular, é necessária uma formulação com grande estabilidade de armazenamento. Além disso, existe especialmente uma necessidade de evitar a formação de impurezas.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

De acordo com a presente invenção, é fornecida uma composição farmacêutica que compreende um dissacarídeo e um composto da fórmula geral (I):



em que R_1 é selecionado do grupo que consiste em $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_a)_2$ e $-\text{CH}_2-\text{OR}_a$, onde cada R_a é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, alquil-CO-, haloalquil-CO-, cicloalquilalquil-CO-, haloalquil-O-CO-, arilalquil-CO-, arilalcenil-CO-, heteroaril-CO-, alcenil-CO-, alquilo, alcenilo e acilo aminoácido, ou os dois grupos R_a juntamente com o átomo de N de $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_a)_2$ formam um grupo heterocíclico;

R_2 é selecionado a partir de alquil-CO-, cicloalquil-CO- e haloalquil-CO-; e

R_3 é OH ou CN; ou

um sal farmacêuticamente aceitável ou estereoisómero do mesmo,

e em que os vários grupos podem ser não substituídos ou substituídos em uma ou mais posições disponíveis por um ou mais grupos adequados tais como R' , OR' , $=\text{O}$, SR' , SOR' , $\text{SO}_2\text{R}'$, NO_2 , NHR' , $\text{N}(\text{R}')_2$, $=\text{N}-\text{R}'$, NHCOR' , $\text{N}(\text{COR}')_2$, $\text{NHSO}_2\text{R}'$, CN, halogéneo, $\text{C}(=\text{O})\text{R}'$, $\text{CO}_2\text{R}'$, $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}'$, em que cada dos grupos R' é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogénio, OH, NO_2 , NH_2 , SH, CN, halogéneo, $=\text{O}$, $\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $\text{C}(=\text{O})$ alquilo, CO_2H , C_1-C_{12} alquilo substituído ou não substituído, C_2-C_{12} alcenilo substituído ou não substituído, C_2-C_{12} alcinilo substituído ou não substituído e arilo substituído ou não substituído e onde tais grupos são, eles próprios, substituídos, os substituintes são escolhidos a partir de R' , OR' , $=\text{O}$, SR' , SOR' , $\text{SO}_2\text{R}'$, NO_2 , NHR' , $\text{N}(\text{R}')_2$, $=\text{N}-\text{R}'$, NHCOR' , $\text{N}(\text{COR}')_2$, $\text{NHSO}_2\text{R}'$, CN, halogéneo, $\text{C}(=\text{O})\text{R}'$, $\text{CO}_2\text{R}'$, $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}'$, em que cada dos grupos R' é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogénio, OH, NO_2 , NH_2 , SH, CN, halogéneo, $=\text{O}$, $\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $\text{C}(=\text{O})$ alquilo, CO_2H , C_1-C_{12} alquilo não substituído, C_2-C_{12} alcenilo não substituído, C_2-C_{12} alcinilo não substituído e arilo não substituído e métodos para preparar tais composições.

Algumas composições são providenciadas por formulações

liofilizadas que compreendem um composto como descrito anteriormente e um dissacarídeo. São providenciados métodos para preparar tais formulações.

DETALHES DA INVENÇÃO

Observámos, no contexto desta invenção, que os dissacarídeos estabilizam as formulações de compostos da fórmula geral (I) como definido anteriormente.

Nestes compostos os substituintes podem ser selecionados em concordância com a seguinte indicação:

Grupos alquilo têm preferencialmente de 1 a 12 átomos de carbono. Uma classe mais preferida de grupos alquilo tem de 1 a cerca de 6 átomos de carbono, e mais preferencialmente 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono. Metilo, etilo e propilo incluindo isopropilo são grupos alquilo particularmente preferidos nos compostos da presente invenção. Como usado aqui, o termo alquilo, a menos que modificado em contrário, refere-se a ambos grupos cíclicos e não cíclicos, apesar de que grupos cíclicos compreenderão, pelo menos três membros do anel de carbono.

Grupos alcenilo preferidos nos compostos da presente invenção têm uma ou mais ligações insaturadas e de 2 a cerca de 12 átomos de carbono. Uma classe mais preferida de grupos alcenilo tem de 2 a cerca de 6 átomos de carbono, e mais preferencialmente 2, 3 ou 4 átomos de carbono. O termo alcenilo, como usado aqui, refere-se a ambos grupos cíclicos e não cíclicos.

Grupos arilo adequados nos compostos da presente invenção incluem compostos anelares únicos e múltiplos, incluindo compostos anelares múltiplos que contêm grupos arilo separados e/ou fundidos. Os grupos arilo típicos contêm de 1 a 3 anéis separados ou fundidos e de 6 a cerca de 18 átomos do anel de carbono. Grupos arilo especialmente preferidos incluem fenilo, naftilo, bifenilo, fenantrilo e antracilo substituídos ou não substituídos.

Grupos heterocíclicos adequados incluem grupos

heteroaromáticos e heteroalíclicos. Grupos heteroaromáticos adequados nos compostos da presente invenção contêm um, dois ou três heteroátomos selecionados de átomos de N, O ou S e incluem, por exemplo, coumarinilo incluindo 8-coumarinilo, quinolinilo incluindo grupos 8-quinolinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidilo, furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, indolilo, benzofuranilo e benzotiazol. Grupos heteroalíclicos adequados nos compostos da presente invenção contêm um, dois ou três heteroátomos selecionados de átomos de N, O ou S e incluem, por exemplo, grupos tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolino e pirrolindinilo. O ftalimido é um outro grupo heterocíclico candidato.

Grupos acilo aminoácido adequados incluem alanilo, arginilo, aspartilo, cistilo, glutamilo, glutaminilo, glicilo, histidilo, hidroxiprolilo, isoleucilo, leucilo, lisilo, metionilo, fenilalanilo, prolilo, serilo, treonilo, tironilo, triptofilo, tirosilo, valilo, bem como outros grupos aminoacídicos, que podem ser L- ou D-.

Os grupos mencionados aqui podem ser não substituídos or substituídos em uma ou mais posições disponíveis por um ou mais grupos adequados tais como R' , OR' , $=O$, SR' , SOR' , SO_2R' , NO_2 , NHR' , $N(R')_2$, $=N-R'$, $NHCOR'$, $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, CN , halogéneo, $C(=O)R'$, CO_2R' , $O(C=O)R'$, em que cada dos grupos R' é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogénio, OH , NO_2 , NH_2 , SH , CN , halogéneo, $=O$, $C(=O)H$, $C(=O)$ alquilo, CO_2H , C_1-C_{12} alquilo substituído ou não substituído, C_2-C_{12} alcenilo substituído ou não substituído, C_2-C_{12} alcinilo substituído ou não substituído e arilo substituído ou não substituído e onde tais grupos são, eles próprios, substituídos, os substituintes são escolhidos de R' , OR' , $=O$, SR' , SOR' , SO_2R' , NO_2 , NHR' , $N(R')_2$, $=N-R'$, $NHCOR'$, $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, CN , halogéneo, $C(=O)R'$, CO_2R' , $O(C=O)R'$, em que cada dos grupos R' é

independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogénio, OH, NO₂, NH₂, SH, CN, halogéneo, =O, C(=O)H, C(=O)alquilo, CO₂H, C₁-C₁₂ alquilo não substituído, C₂-C₁₂ alcenilo não substituído, C₂-C₁₂ alcinilo não substituído e arilo não substituído.

O termo "sais farmacologicamente aceitáveis, derivados, pró-fármacos" refere-se a qualquer sal farmacologicamente aceitável, éster, solvato, hidrato ou qualquer outro composto que, em administração ao recetor é capaz de providenciar (direta ou indiretamente) um composto como descrito aqui. Contudo, será apreciado que os sais não farmacologicamente aceitáveis também sejam abrangidos pelo âmbito da invenção uma vez que aqueles podem ser úteis na preparação de sais farmacologicamente aceitáveis. A preparação de sais, pró-fármacos e derivados pode ser realizada por métodos conhecidos na arte.

Por exemplo, sais farmacologicamente aceitáveis de compostos providenciados aqui são sintetizados a partir do composto matriz, que contém uma fração ácida ou básica, por métodos químicos convencionais. Geralmente, tais sais são, por exemplo, preparados reagindo as formas do ácido ou base livres destes compostos com uma quantidade estequiométrica da base ou ácido apropriados em água ou num solvente orgânico ou numa mistura dos dois. Geralmente, meios não aquosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol ou acetonitrilo são preferidos. Exemplos dos sais de adição ácidaácida incluem sais de adição ácidaácida minerais tais como, por exemplo, cloridrato, hidrobrometo, hidriodeto, sulfato, nitrato, fosfato, e sais de adição ácida orgânicos tais como, por exemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanossulfonato e p-toluenossulfonato. Exemplos dos sais de adição alcali incluem sais inorgânicos tais como, por exemplo, sais de sódio, potássio, cálcio e amónio, e sais alcali orgânicos tais como, por exemplo,

etilenodiamina, etanolamina, N,N-dialquilenolamina, trietanolamina e sais aminoacídicos básicos.

Os compostos da invenção podem estar na forma cristalina quer como compostos livres ou como solvatos (por exemplo hidratos) e pretende-se que ambas as formas sejam abrangidas no âmbito da presente invenção. Métodos de solvatação são geralmente conhecidos na arte.

Qualquer composto que é um pró-fármaco de um composto da fórmula (I) cai no âmbito e espírito da invenção. O termo "pró-fármaco" é usado no seu sentido mais amplo e abrange aqueles derivados que são convertidos *in vivo* aos compostos da invenção. Tais derivados ocorreriam prontamente àqueles habilitados na arte, e incluem, por exemplo, compostos onde um grupo hidroxil livre é convertido num derivado de éster.

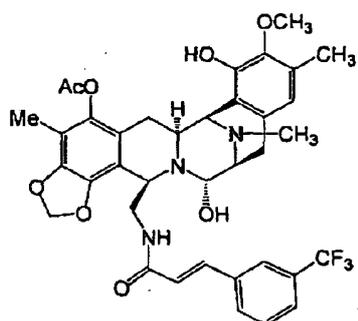
Os compostos da presente invenção representados pela fórmula (I) anteriormente descrita podem incluir enantiómeros dependendo da sua assimetria ou diastereoisómeros. O estereoisomerismo à volta da ligação dupla também é possível, por isso em alguns casos a molécula poderia existir como (E)-isómero ou (Z)-isómero. Os isómeros isolados e misturas dos isómeros caem no âmbito da presente invenção.

Exemplos de compostos da presente invenção incluem aqueles revelados por exemplo em WO 00/18233 e WO 01/87894.

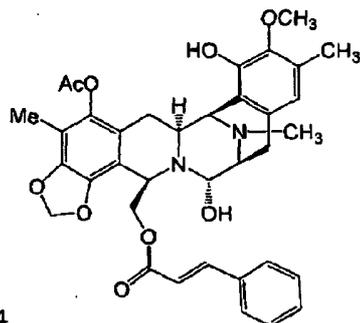
Adotámos a menção de grupos preferidos proporcionados naqueles textos, particularmente porque se aplicam aos presentes grupos R^1 e R^2 , especialmente R^1 .

R^3 é normalmente OH.

Compostos preferidos desta invenção são aqueles com a seguinte estrutura química:



PM00104



PM00121

Compostos da fórmula geral (I), incluindo PM00104 e PM00121, são entidades químicas complexas cujo comportamento nas formulações não é previsível em termos do comportamento de outras substâncias químicas não relacionadas. Tal comportamento é ainda mais difícil de prever quando pelo menos um composto da fórmula geral (I) é incluído como a substância ativa numa formulação que se quer que satisfaça os padrões de biocompatibilidade, incluindo padrões médicos. Em relação a este tema, observámos ainda que o uso de dissacarídeos como agentes de volume pode reduzir drasticamente a formação de impurezas durante o processo de liofilização e armazenamento das composições de PM00104 e PM00121.

Além disso, o uso de dissacarídeos também melhora as condições de armazenamento permitindo o armazenamento a longo prazo da formulação liofilizada num amplo intervalo de temperaturas, incluindo condições de refrigeração e temperatura ambiente. O termo "estável" como usado aqui, por exemplo, na expressão "uma formulação estável de PM00104 ou PM00121", refere-se a uma formulação que satisfaz as características de estabilidade como reportado aqui e equivalentes das mesmas, que não são possuídas por formulações convencionais e que não são conseguidas quando a formulação é preparada com metodologias de fabrico convencionais.

Exemplos de modalidades da presente invenção são providenciados por composições farmacologicamente aceitáveis

novas compreendendo um composto da fórmula geral (I) e um dissacarídeo. Exemplos de dissacarídeos adequados incluem lactose, trealose, sacarose, e combinações dos mesmos. Exemplos adicionais de dissacarídeos que podem ser usados em algumas modalidades desta invenção incluem pelo menos um de maltose, isomaltose, celobiose, iso-sacarose, isotrealose, sorbose, turanose, melibiose, gentiobiose, e misturas dos mesmos. A sacarose é normalmente preferida. Noutras modalidades da invenção, a composição compreende um composto de fórmula geral (I) e um sacarídeo livre de lactose. Noutras modalidades da invenção, a composição compreende um composto de fórmula geral (I) e um sacarídeo livre de trealose. Noutras modalidades da invenção, a composição compreende um composto de fórmula geral (I) e um sacarídeo livre de sacarose. Noutras modalidades da invenção, a composição compreende um composto de fórmula geral (I) e um sacarídeo livre de maltose. Noutras modalidades da invenção, a composição compreende um composto de fórmula geral (I) e um sacarídeo livre de isomaltose. Noutras modalidades da invenção, a composição compreende um composto de fórmula geral (I) e um sacarídeo livre de celobiose. Noutras modalidades da invenção, a composição compreende um composto de fórmula geral (I) e um sacarídeo livre de iso-sacarose. Noutras modalidades da invenção, a composição compreende um composto de fórmula geral (I) e um sacarídeo livre de isotrealose. Noutras modalidades da invenção, a composição compreende um composto de fórmula geral (I) e um sacarídeo livre de sorbose. Noutras modalidades da invenção, a composição compreende um composto de fórmula geral (I) e um sacarídeo livre de turanose. Noutras modalidades da invenção, a composição compreende um composto de fórmula geral (I) e um sacarídeo livre de melibiose. Noutras modalidades da invenção, a composição compreende um composto de fórmula geral (I) e um sacarídeo livre de gentiobiose. Assim, em

algumas modalidades, a composição desta invenção contém menos de 2% ou menos de 1% ou menos de 0,5% ou menos de 0,2% ou menos de 0,1% por peso de pelo menos um de, preferencialmente cada de, lactose, trealose, sacarose, maltose, isomaltose, celobiose, iso-sacarose, isotrealose, sorbose, turanose, melibiose, e gentiobiose.

Os termos "misturas dos mesmos" e "combinação dos mesmos" como usados aqui referem-se a pelo menos duas entidades que providenciam a base antecedente para os termos "misturas dos mesmos" ou "combinações dos mesmos". A título de exemplo, mas não como uma limitação, os termos "produto compreendendo pelo menos um de A, B, C, e misturas dos mesmos" refere-se a modalidades do produto para as quais qualquer um dos seguintes é satisfeito: A está no produto; B está no produto; C está no produto; A e B estão no produto; A e C estão no produto; B e C estão no produto; e A, B e C estão no produto.

Além disso, entende-se que termos tais como "reagindo", "formando", e termos relacionados, aplicados a uma entidade química aqui referem-se a qualquer uma de: (a) a entidade química como tal, e (b) a entidade química na forma na qual tal entidade está presente no meio da reação. De forma análoga, nomear uma entidade química ou proporcionar a sua fórmula no contexto de uma etapa da operação ou reação, ou nomeá-la ou proporcionar a sua fórmula como estando no meio, seja sólido ou líquido, incluindo produtos, formulações, e combinações, refere-se aqui a qualquer uma de: (a) a entidade como tal, e (b) a entidade na forma na qual tal entidade está presente no meio. Por exemplo, nomear uma entidade química acídica aqui refere-se a qualquer forma ou formas nas quais tal entidade está presente no contexto em que é nomeada. A título de exemplo, mas não como uma limitação, nomear a entidade química "cloreto de sódio" ou providenciar a sua fórmula química refere-se aqui à entidade NaCl como tal molécula

diatômica, se tal é a forma na qual o cloreto de sódio está presente no meio relevante; também se refere à coleção de espécies químicas indissociadas e/ou dissociadas se o cloreto de sódio no meio relevante está inteiramente ou parcialmente dissociado, incluindo espécies em tal meio que estão solvatadas, parte de jaulas, associada a outras espécies, etc.

Para providenciar uma descrição mais concisa, algumas das expressões quantitativas proporcionadas aqui não são qualificadas com o termo "cerca de". Entende-se que, seja o termo "cerca de" usado explicitamente ou não, se pretende que toda a quantidade proporcionada aqui se refira ao valor dado real, e que se refira à aproximação a tal dado valor que seria inferido razoavelmente com base na habilitação comum na arte, incluindo equivalentes e aproximações devidas às condições experimentais e/ou de medição para tal valor dado.

A substância ou substâncias ativas no contexto desta invenção podem ser de origem natural, semi-sintética ou sintética, incluindo combinações de origens. Em modalidades onde a substância ativa é um composto tal como PM00104 ou PM00121, estes compostos são de origem sintética ou semi-sintética e podem ser preparados seguindo a revelação de WO 01/87894, que está incorporada por inteiro por referência.

A razão da substância ativa para o agente de volume em modalidades desta invenção é determinada de acordo com a solubilidade do agente de volume e, quando a formulação é liofilizada, também de acordo com a liofilibilidade do agente de volume. Considera-se que esta razão (p/p) pode ser cerca de 1:1 em algumas modalidades, cerca de 1:5 noutras modalidades, cerca de 1:10 em ainda outras modalidades, enquanto outras modalidades ilustram razões no intervalo de cerca de 1:10 a cerca de 1:1. Considera-se que outras modalidades têm tais razões no intervalo de cerca de 1:10 a cerca de 1:80, e ainda modalidades adicionais têm

tais razões no intervalo de cerca de 1:80 a cerca de 1:1500. Quando o composto ativo é PM00104 ou PM00121, a razão (p/p) do ingrediente ativo para o agente de volume é tipicamente de cerca de 1:80 a cerca de 1:1500, preferencialmente de cerca de 1:100 a cerca de 1:800, mais preferencialmente de cerca de 1:100 a cerca de 1:400, e ainda mais preferencialmente cerca de 1:200.

O material liofilizado é normalmente apresentado num frasco para injetáveis que contém uma quantidade especificada do composto ativo. Quando o composto ativo é PM00104, as quantidades ativas são ilustradas por 2,5 mg/frasco. Quando o composto ativo é PM00121, as quantidades ativas são ilustradas por 1 mg/frasco.

A presente invenção não está limitada por formas ou desenhos específicos de recipientes, desde que o recipiente seja aceitável para o seu uso pretendido e logo, padrões. Modalidades desta invenção são providenciadas com uma formulação contida nos frascos para injetáveis.

As formulações liofilizadas desta invenção podem ser reconstituídas e diluídas para proporcionar uma composição desta invenção na forma de uma solução pronta para injeção intravenosa. As quantidades reais de fluido reconstituente não são características limitantes de modalidades desta invenção. A título de exemplo, mas não como limitações, modalidades de formulações liofilizadas de acordo com esta invenção são reconstituídas com a. volume de água. A maioria de tais volumes não excede os cerca de 20 ml, encontrando-se os volumes preferidos no intervalo de cerca de 1 ml a cerca de 15 ml, mais preferencialmente no intervalo de cerca de 1 ml a cerca de 10 ml, e ainda mais preferencialmente no intervalo de cerca de 3 ml a cerca de 8 ml, e ainda mais preferencialmente cerca de 5 ml. Quando a substância ativa é incorporada por PM00104, a solução reconstituída em tais modalidades contém uma concentração de PM00104 até 5 mg/ml, sendo preferidas concentrações de

cerca de 2,5 mg/ml, cerca de 1 mg/ml, e cerca de 0,5 mg/ml.

Modalidades reconstituídas da presente invenção podem ser adicionalmente diluídas se assim desejado, não sendo esta diluição adicional uma limitação da presente invenção. Esta diluição adicional é preferencialmente realizada com um sistema aquoso que é normalmente 0,9% de cloreto de sódio ou 5% glicose. A solução reconstituída será diluída dependendo da concentração na solução reconstituída e da concentração desejada na solução diluída.

Modalidades de formulações de compostos da fórmula (I) de acordo com esta invenção podem ser usadas no tratamento de uma variedade de câncros. Entende-se que "tratamento" neste contexto se refere a uma ação que conduz a uma melhoria da condição(ões) do câncro. Além disso, modalidades de formulações de acordo com esta invenção podem ser usadas em ensaios com tecidos em laboratório, incluindo, mas não limitado a, ensaios clínicos, ensaios analíticos, e ensaios de modelação.

Modalidades desta invenção que compreendem compostos da fórmula (I) são preferencialmente administrados por infusão. A etapa de infusão é tipicamente repetida numa base cíclica, que pode ser repetida como for apropriado durante, por exemplo, 1 a 20 ciclos. O ciclo inclui uma fase de infusão da formulação de um composto de fórmula (I), e normalmente também uma fase de não infusão da substância ativa. Tipicamente o ciclo é trabalhado ao longo de semanas, e assim o ciclo normalmente compreende uma ou mais semanas de uma fase de infusão de uma substância ativa, e uma ou mais semanas para completar o ciclo. Preferimos que os tempos de infusão de até 24 horas sejam usados, mais preferencialmente 1-12 horas, sendo 1-6 horas mais preferidos. Tempos de infusão curtos que permitem a realização do tratamento sem uma estadia durante a noite no hospital são especialmente desejáveis. Contudo, a infusão

pode demorar 12 a 24 horas ou até mais tempo se necessário.

Modalidades de formulações desta invenção que contêm um composto de fórmula (I) podem ser feitas liofilizando uma composição desta invenção na forma de uma solução padrão incluindo um composto de fórmula (I) e dissacarídeo. Normalmente a solução padrão será tamponada, por exemplo, a um pH de cerca de 4. Agentes tamponantes adequados incluem tampão fosfato, tampão citrato, tampão fosfato/citrato (uma mistura de tampão fosfato e tampão citrato), tampão lactato, tampão ascorbato, tampão tartárico/citrato, tampão ácido bicarbonato/hidroclorídrico, tampão acetato, tampão succinato e tampão ácido glicínico/hidroclorídrico. Podem ser usadas misturas de tampões. Tampões biocompatíveis que permitem o controlo do pH num valor desejado providenciam modalidades adicionais desta invenção.

Podem ser incluídos outros componentes na solução padrão, por exemplo, agentes ativos de superfície tais como monooleato de polioxietileno sorbitan (também conhecido por polissorbato) ou estearato de polioxilo 40. Outros agentes ativos de superfície possíveis incluem fosfolípidos, tais como uma lecitina; copolímeros polioxietileno-polioxipropileno, tais como um tensoativo plurónico; ésteres de polioxietileno de ácido 12-hidroxisterárico, tais como um tensoativo solutol; etoxilatos de colesterol, tais como diacilo glicerol, dialquilo glicerol; sais biliares, tais como colato de sódio, deoxicolato de sódio; ésteres de sacarose, tais como monolaurato de sacarose, monooleato de sacarose; polivinilo pirrolidona (PVP); ou álcool de polivinilo (PVA).

A formulação é normalmente fornecida como um frasco para injetáveis contendo o produto liofilizado. Esta forma de fornecimento, contudo, não é uma limitação da presente invenção. Para providenciar um frasco contendo o produto liofilizado, a solução padrão é adicionada a um frasco para injetáveis e liofilizada.

A liofilização é realizada em algumas modalidades desta invenção usando tempos de secagem secundária reduzidos. Um protocolo preferido envolve arrefecer a uma temperatura de cerca de -40°C a cerca de -50°C , secagem primária a 80 até 85 μbar durante 25 a 50 horas, e a secagem secundária a uma pressão mais baixa e acima dos 0°C durante 3 a 20 horas.

Modalidades desta invenção compreendem liofilização arrefecendo o produto abaixo dos -40°C . A secagem primária é realizada a uma temperatura de cerca de -20°C a cerca de -27°C e a uma pressão de cerca de 85 μbar durante aproximadamente 35 a 46 horas. A secagem secundária é realizada a uma temperatura de cerca de 20°C a cerca de 25°C durante aproximadamente 30 a 45 horas.

Modalidades das formulações desta invenção são adequadas para armazenamento a temperaturas significativamente superiores às temperaturas de armazenamento da formulação convencionais. Exemplos de temperaturas de armazenamento para formulações de acordo com esta invenção estão à volta dos $+5^{\circ}\text{C}$. Estas temperaturas são facilmente providenciadas por frigoríficos comuns.

DESENHO DA INVENÇÃO

Figura 1. Evolução comparativa da % de pureza da PM00104 de duas formulações PM00104, uma compreendendo sacarose e a outra manitol, armazenadas a $40^{\circ}\text{C}/70\%$ RH durante 3 meses.

EXEMPLOS

Exemplo 1

Este exemplo revela um estudo comparativo de estabilidade de duas formulações de PM00104, uma usando manitol como agente de volume, e a outra usando sacarose, que é um dissacarídeo e ilustra a presente invenção.

A composição da solução padrão para cada das formulações foi como se segue (Quadro I):

Quadro I

Componente	Formulação de manitol	Formulação de sacarose
PM00104	0,1 mg/ml	0,1 mg/ml
Manitol	5%	-
D-(+)-sacarose	-	100 mg/ml
Dihidrogénio fosfato de potássio	6,8 mg/ml	6,8 mg/ml
Ácido fosfórico	Quantidade necessária para pH 4	Quantidade necessária para pH 4
Água para injeção	-	Quantidade necessária para 1 ml

As soluções padrão foram preparadas e liofilizadas através de um procedimento padrão.

Formulação de manitol

Um volume de 50 ml de formulação de manitol foi preparado:

40 ml de uma solução de dihidrogénio fosfato de potássio 0,05M (pH 4) foi adicionada a 5,493 mg de PM00104, e a mistura foi mantida em agitação durante 1 hora.

Depois, foram adicionados 2,5 g de manitol, lavando o prato com 5 ml de uma solução de tampão fosfato (pH 4). A mistura foi mexida durante mais uma hora. De seguida, o pH da solução foi ajustado para pH 4 com 1N de ácido fosfórico e a solução foi trazida para um peso final de 52 g com tampão fosfato 0,05M (pH 4).

A solução foi filtrada através de um filtro PVDF e a solução filtrada foi vertida para frascos de vidro de 10 ml a 2 ml/frasco e os frascos foram liofilizados de acordo com o procedimento seguinte (Quadro II):

Quadro II

Ciclo	Etapa	Pressão	T de equilíbrio (°C)	Declive (min)	Tempo de retenção
Carga	Prateleiras T ^a		5°C		
Congelação	Congelamento 1		-45°C	0,5°C/min	2h10min
	Congelamento 2		-45°C		4h
Vácuo	Vácuo Ch	0,5 mb			
Sublimação	Secagem primária	0,150 mb	-23°C	0,5°C/min	2h30min
	Secagem primária	0,150 mb	-23°C		30h
Secagem secundária	Secagem secundária		20°C	0,25°C/min	3h30min
	Secagem secundária		20°C		6h
	Secagem secundária		25°C		30 min
	Secagem secundária		25°C		40h

Após a liofilização, os frascos foram selados e foram transferidos para uma área refrigerada (-20°C).

Formulação de sacarose

Um volume de 300 ml de formulação de sacarose foi preparado:

32,615 mg de PM00104 foram adicionados a 100 ml de uma solução de dihidrogénio fosfato de potássio 0,05M (pH 4), lavando o prato com 110 ml adicionais da solução de dihidrogénio fosfato de potássio 0,05M (pH 4). Depois, a mistura foi mantida em agitação durante 1 hora.

Foram adicionados 30 g de sacarose, lavando o prato com 30

ml de solução de tampão fosfato (pH 4). A mistura foi mantida em agitação durante mais uma hora.

De seguida, o pH da solução foi ajustado para pH 4 com 1M de ácido fosfórico e a solução foi trazida para um peso final de 300 g com água para injeção.

A solução foi filtrada através de um filtro Millipore-Optiscale e a solução filtrada foi vertida para frascos de vidro de 10 ml a 2 ml/frasco e os frascos foram liofilizados.

Os testes de estabilidade foram realizados a uma temperatura de 5°C, 25°C/60% RH e 40°C/75% RH no caso da formulação de sacarose e 40°C/75% RH no caso da formulação de manitol.

O Quadro III e a Figura 1 mostram a evolução da pureza cromatográfica das formulações de PM00104 em estudo:

Quadro III

	Pureza de PM00104 (%)			
	5°C	25°C/60% RH	40°C/75% RH	
	Formulação de sacarose	Formulação de sacarose	Formulação de sacarose	Formulação de manitol
t=0	96,70%	96,70%	96,70%	96,89%
t=15 dias	96,85%	96,44%	96,50%	91,79%
t=1 mês	96,74%	96,71%	96,36%	90,79%
t=2 meses	97,23%	97,10%	97,24%	85,26%

Os dados no Quadro III e a Figura 1 mostram que a formulação contendo sacarose exibe uma estabilidade melhorada a 40°C e 75% RH com uma diminuição insignificante da pureza. Esta diminuição é significativamente inferior à diminuição observada com a formulação de manitol.

Exemplo 2

Uma formulação de PM00121 compreendendo sacarose como agente de volume foi preparada e a sua estabilidade foi avaliada a uma temperatura de 5°C, 25°C/60% RH e 40°C/75% RH.

Por cada frasco a composição da solução padrão foi como se segue (Quadro IV):

Quadro IV

Componente	mg/frasco
PM00121	1 mg
Sacarose	200 mg
Dihidrogénio fosfato de potássio	13,6 mg
Polissorbato 80	0,2 mg
Ácido fosfórico	quantidade necessária para pH 4
Água para injeção	quantidade necessária para 2 ml

A formulação de PM00121 foi preparada como se segue: 100 ml de uma solução de polissorbato 80 0,1% (pH 2,5) foi adicionado a 161,05 mg de PM00121, e subseqüentemente 110 ml adicionais de solução de polissorbato 80 0,1 % (pH 2,5) foram também adicionados. A mistura é mantida em agitação durante 1 hora.

Depois, 2,04 g de dihidrogénio fosfato de potássio foram adicionados, lavando o prato com 15 ml de solução de polissorbato 80 0,1% (pH 2,5).

De seguida, foram pesados 30 g de sacarose e adicionados à solução, lavando o prato com 15 ml de solução de polissorbato 80 0,1% (pH 2,5). Depois, a mistura é mantida em agitação durante mais de 1 hora.

De seguida, o pH da solução foi ajustado para um pH 4 com 1M ácido fosfórico e a solução foi trazida para um peso final de 300 g com água para injeção.

A solução foi filtrada através de um filtro Millipore-Optiscale. A solução filtrada foi vertida para frascos de vidro de 10 ml a 2 ml/frasco e mantida a -20°C até o processo de liofilização.

O processo de liofilização foi realizado de acordo com o Quadro V seguinte:

Quadro V

Tempo de congelação a -45°C :	150 min
Secagem primária a 11,5 mTorr e -20°C	2300 min
Secagem secundária a 75 mTorr e 25°C	600 min

Após liofilização, os frascos foram selados e foram transferidos para uma área refrigerada (-20°C).

Os testes de estabilidade foram realizados a uma temperatura de 5°C , $25^{\circ}\text{C}/60\% \text{ RH}$ e $40^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH}$.

O Quadro VI revela a pureza cromatográfica da formulação de PM00121 em estudo:

Quadro VI

	Pureza PM00121 (%)		
	5°C	$25^{\circ}\text{C}/60\% \text{ RH}$	$40^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH}$
t=0	96,92%	96,92%	96,92%
t=15 dias	97,83%	97,63%	97,38%
t=1 mês	97,96%	97,85%	97,46%
t=2 meses	97,98%	97,12%	95,71%

Foi notado que a formulação compreendendo o dissacarídeo estava estável a 5°C e $25^{\circ}\text{C}/60\% \text{ RH}$.

Exemplo 3

Duas formulações de PM00104, 104-F A e 104-F B, compreendendo sacarose como agente de volume foram preparadas e a sua estabilidade foi avaliada a uma temperatura de -20°C , 5°C , $25^{\circ}\text{C}/60\% \text{ RH}$ e $45^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH}$.

Para cada formulação a composição da solução padrão

para cada frasco foi como se segue (Quadro VII):

Quadro VII

Componente	mg/frasco
PM00104	2,5 mg
D-(+)-sacarose	500 mg
Dihidrogénio fosfato de potássio	34 mg
Ácido fosfórico	Quantidade necessária para pH 4
Água para injeção	Quantidade necessária para 5 ml

Foram preparadas soluções padrão e liofilizadas usando os seguintes protocolos particulares:

Formulação 104-F A

1,750 l de solução padrão foi preparada como se segue: 153,125 ml de ácido fosfórico 0,05N foram adicionados a 905,61 mg de PM00104. A mistura foi mexida durante 15 minutos.

Depois foi adicionado 1400 ml de água para injeção, seguido da adição de 11,9 g de dihidrogénio fosfato de potássio e 175 g de sacarose. A mistura foi depois mantida de novo em agitação durante 1h15min.

O pH da solução não precisou de ser ajustado para $3,8 \leq \text{pH} \leq 4$, uma vez que o seu valor de pH foi de 3,91. A solução foi trazida para um peso final de 1820 g com água para injeção.

Depois, a solução foi filtrada através de um filtro Millipack®-20 de 0,22 μm . E a solução filtrada foi vertida para frascos de 25 ml a 5,4 ml de solução padrão/frasco e mantida a -20°C até o processo de liofilização.

O processo de liofilização foi realizado de acordo com o quadro VIII seguinte:

Quadro VIII

Ciclo	Etapa	Pressão	T de equilíbrio (°C)	Declive (min)	Tempo de retenção
Carga	Prateleiras T ^a		-5°C		10 min
Congelação	Congelamento 1		-50°C	0,5°C/min	1h50min
	Congelamento 2		-50°C		3h
Vácuo	Vácuo Ch	0,5 mb			
Sublimação	Secagem primária	0,080 mb	-27°C	0,5°C/min	45 min
	Secagem primária	0,080 mb	-27°C		45 h
Secagem secundária	Secagem secundária		25°C	0,25°C/min	3h30min
	Secagem secundária		25°C		40 h
	Tapamento		25°C		

Os frascos foram selados e transferidos para uma área refrigerada (-20°C).

Formulação 104-F B

2,271 g de PM00104 foram adicionados a 100 ml de ácido fosfórico 0,05N, lavando o prato com 265 ml de ácido fosfórico 0,05N. A mistura foi mexida durante 15 minutos. Depois foram adicionados 3360 ml de água para injeção, seguido da adição de 28,56 g de dihidrogénio fosfato de potássio. A mistura foi mexida durante 3 minutos foram adicionados 420 g de sacarose. A mistura foi mantida de novo em agitação durante 1h15min.

O pH da solução não precisou de ser ajustado para $3,8 \leq \text{pH} \leq 4$, uma vez que o seu valor de pH foi de 3,84. A solução foi trazida para um peso final de 4369 g com água para injeção.

Depois, a solução foi filtrada através de um filtro com 0,22 µm. E a solução filtrada foi vertida para frascos de 25 ml a 5 ml de solução padrão/frasco e mantida a -20°C até o processo de liofilização.

O processo de liofilização foi realizado de acordo com o Quadro IX seguinte:

Quadro IX

Ciclo	Etapa	Pressão	T de equilíbrio (°C)	Declive (min)	Tempo de retenção
Carga	Prateleiras T ^a		-5°C		80 min
Congelação	Congelamento 1		-40°C	0,5°C/min	1h50min
	Congelamento 2		-40°C		3 h
Vácuo	Vácuo Ch	0,4 mb			
Sublimação	Secagem primária	0,085 mb	-27°C	0,5°C/min	45 min
	Secagem primária	0,085 mb	-27°C		35 h
Secagem secundária	Secagem secundária		25°C	0,25°C/min	3h30min
	Secagem secundária		25°C		30 h
	Tapamento		25°C		

Após liofilização, os frascos foram selados e foram transferidos para uma área refrigerada (-20°C).

Os testes de estabilidade foram realizados com ambas as formulações a uma temperatura de -20°C 5°C, 5°C 3°C, 25°C 2°C/60% RH 5%RH e 40°C 2°C/75% RH 5% RH.

O Quadro X mostra a evolução da pureza cromatográfica de PM00104 da formulação 104-FA durante o armazenamento a -20°C, 5°C, 25°C/60% RH e 40°C/70% RH.

Quadro X

	Pureza PM00104 (%)			
	-20°C	5°C	25°C/60% RH	40°C/75% RH
t=0	98,24%	98,24%	98,24%	98,24%
t=1 mês	-	-	-	98,13%
t=2 meses	-	-	98,26%	98,16%
t=3 meses	-	97,97%	98,11%	97,98%
t=6 meses	98,13%	98,09%	98,09%	-
t=9 meses	-	98,07%	-	-
t=12 meses	98,02%	97,99%	-	-

O Quadro XI mostra a evolução da pureza cromatográfica de PM00104 da formulação 104-FB durante o armazenamento a -20°C, 5°C, 25°C/60% RH e 40°C/70% RH.

Quadro XI

	Pureza PM00104 (%)			
	-20°C	5°C	25°C/60% RH	40°C/75% RH
t=0	98,54%	98,54%	98,54%	98,54%
t=1 mês	-	-	-	98,20%
t=2 meses	-	-	-	98,01%
t=3 meses	-	98,44%	98,37%	97,78%
t=6 meses	98,37%	98,33%	98,25%	96,78%
t=9 meses	-	98,19%	98,15%	-
t=12 meses	97,91%	97,91%	97,55%	-
t=18 meses	98,22%	98,15%	98,12%	-
t=24 meses	98,32%	98,29%	97,77%	-

Os dados nos Quadros X e XI mostram que a evolução da pureza de formulações armazenadas a 5°C e 25°C/60% RH é comparável àquelas de formulação armazenada a -20°C. Por esse motivo, não se observou uma grande degradação a 5°C e 25°C/60% RH mostrando que as formulações compreendendo um dissacarídeo podem ficar em armazenamento, pelo menos a +5°C durante um longo período de tempo.

DOCUMENTOS REFERIDOS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de documentos referidos pelo autor do presente pedido de patente foi elaborada apenas para informação do leitor. Não é parte integrante do documento de patente europeia. Não obstante o cuidado na sua elaboração, o IEP não assume qualquer responsabilidade por eventuais erros ou omissões.

Documentos de patente referidos na descrição

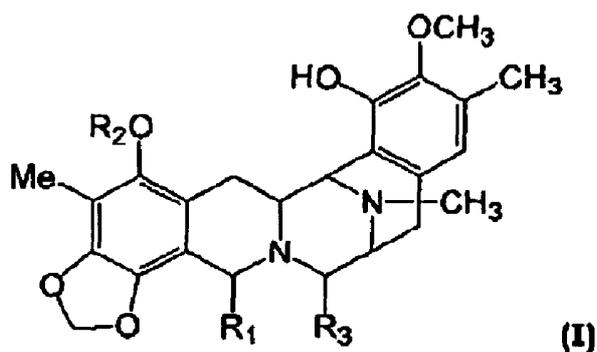
- WO 0018233 A [0002] [0028]
- WO 0187894 A [0002] [0005] [0006] [0028] [0037]

Literatura não relacionada com patentes referida na descrição

- FONTANA A. et al. Tetrahedron, 2000, vol. 56, 7305-8 [0002]
- JAMES M.F. et al. J. Am. Chem. Soc., 1982, vol. 104, 265-269 [0002]
- OKU N. et al. Journal Natural Products, 2003, vol. 66, 1136-9 [0002]
- MANZANARES I. et al. Curr. Med. Chem. Anti-Cancer Agents, 2001, vol. 1, 257-276 [0002]
- AKERS M.J. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2002, vol. 91, 2283-2300 [0009]

REIVINDICAÇÕES

1. Uma composição farmacêutica que compreende um dissacarídeo e um composto de fórmula geral (I):



em que R_1 é selecionado do grupo que consiste em $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_a)_2$ e $-\text{CH}_2-\text{OR}_a$, onde cada R_a é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, alquil-CO-, haloalquil-CO-, cicloalquilalquil-CO-, haloalquil-O-CO-, arilalquil-CO-, arilalcenil-CO-, heteroaril-CO-, alcenil-CO-, alquilo, alcenilo e acilo aminoácido, ou os dois grupos R_a juntamente com o átomo de N de $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_e)_2$ formam um grupo heterocíclico; R_2 é selecionado a partir de alquil-CO-, cicloalquil-CO- e haloalquil-CO-; e R_3 é OH ou CN; ou um sal farmacêuticamente aceitável ou estereoisómero do mesmo,

e em que os vários grupos podem ser não substituídos ou substituídos em uma ou mais posições disponíveis por um ou mais grupos adequados tais como R' , OR' , $=\text{O}$, SR' , SOR' , $\text{SO}_2\text{R}'$, NO_2 , NHR' , $\text{N}(\text{R}')_2$, $=\text{N}-\text{R}'$, NHCOR' , $\text{N}(\text{COR}')_2$, $\text{NHSO}_2\text{R}'$, CN, halogéneo, $\text{C}(=\text{O})\text{R}'$, $\text{CO}_2\text{R}'$, $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}'$, em que cada ou os grupos R' é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogénio, OH, NO_2 , NH^2 , SH, CN, halogéneo, $=\text{O}$, $\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $\text{C}(=\text{O})$ alquilo, CO_2H , C_1-C_{12} alquilo substituído ou não substituído, C_2-C_{12} alcenilo substituído ou não substituído,

C₂-C₁₂ alcinilo substituído ou não substituído e arilo substituído ou não substituído e onde tais grupos são eles próprios substituídos, os substituintes são escolhidos de R', OR', =O, SR', SOR', SO₂R', NO₂, NHR', N(R')₂, =N-R', NHCOR', N(COR')₂, NHSO₂R', CN, halogéneo, C(=O) R', CO₂R', O(C=O)R', em que cada ou os grupos R' é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogénio, OH, NO₂, NH₂, SH, CN, halogéneo, -O, C(-O)H, C(=O)alquilo, CO₂H, C₁-C₁₂ alquilo não substituído, C₂-C₁₂ alcenilo não substituído, C₂-C₁₂ alcinilo não substituído e arilo não substituído.

2. Uma composição de acordo com a reivindicação 1, em que dito composto é selecionado de PM00104 e PM00121.

3. Uma composição de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que dito dissacarídeo é selecionado do grupo que consiste em lactose, trealose, sacarose, e misturas dos mesmos.

4. Uma composição de acordo com a reivindicação 3, em que dito dissacarídeo é sacarose.

5. Uma composição de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que a razão (p/p) de composto para dissacarídeo é de 1:80 a 1:1500.

6. Uma composição de acordo com a reivindicação 5, em que a razão (p/p) de composto para dissacarídeo é de 1:100 a 1:400.

7. Uma composição de acordo com a reivindicação 6, em que a razão (p/p) de composto para dissacarídeo é cerca de 1:200.

8. Uma composição de acordo com qualquer reivindicação anterior, que compreende ainda um agente tamponante.

9. Uma composição de acordo com a reivindicação 8, em que

dito agente tamponante é um tampão fosfato.

10. Uma composição de acordo com qualquer reivindicação anterior, que compreende ainda um agente tensioactivo.

11. Uma composição de acordo com a reivindicação 10, em que o agente tensioactivo é um monooleato de polioxietileno sorbitan.

12. Uma composição de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que a composição se encontra na forma de uma formulação liofilizada.

13. Uma composição de acordo com a reivindicação 12, em que a formulação liofilizada está num frasco e inclui uma quantidade de PM00104 ou PM00121.

14. Uma composição de acordo com a reivindicação 13, em que dita quantidade de PM00104 é cerca de 2,5 mg.

15. Uma composição de acordo com a reivindicação 14, em que dito frasco contém uma formulação compreendendo: cerca de 2,5 mg de PM00104, cerca de 500 mg de sacarose, e cerca de 34 mg de fosfato, em que ditos 34 mg de fosfato são calculados como dihidrogénio fosfato de potássio.

16. Um método de fazer um frasco contendo uma formulação liofilizada de um composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 2, compreendendo liofilizar uma solução padrão que compreenda o composto e um dissacarídeo.

17. Um método de acordo com a reivindicação 16, em que o composto é PM00104.

18. Um método de reduzir a formação de impurezas numa

formulação de um composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 2, compreendendo liofilizar uma solução padrão que compreende o composto e um dissacarídeo.

19. Um método de acordo com a reivindicação 18, em que o composto é PM00104.

20. Um método de preparar uma solução para infusão intravenosa, compreendendo: providenciar um frasco que compreende um composto liofilizado de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 2 e dissacarídeo, adicionando água para formar uma solução reconstituída, e diluindo a dita solução reconstituída com um sistema aquoso.

21. Um método de acordo com a reivindicação 20, em que o composto é PM00104.

22. O uso de uma solução preparada de acordo com a reivindicação 20 ou 21 para o fabrico de um medicamento para o tratamento de cancro, em que a solução é administrada por infusão intravenosa.

23. Uma solução preparada de acordo com a reivindicação 20 ou 21 para uso no tratamento de cancro, em que a solução é administrada por infusão intravenosa.

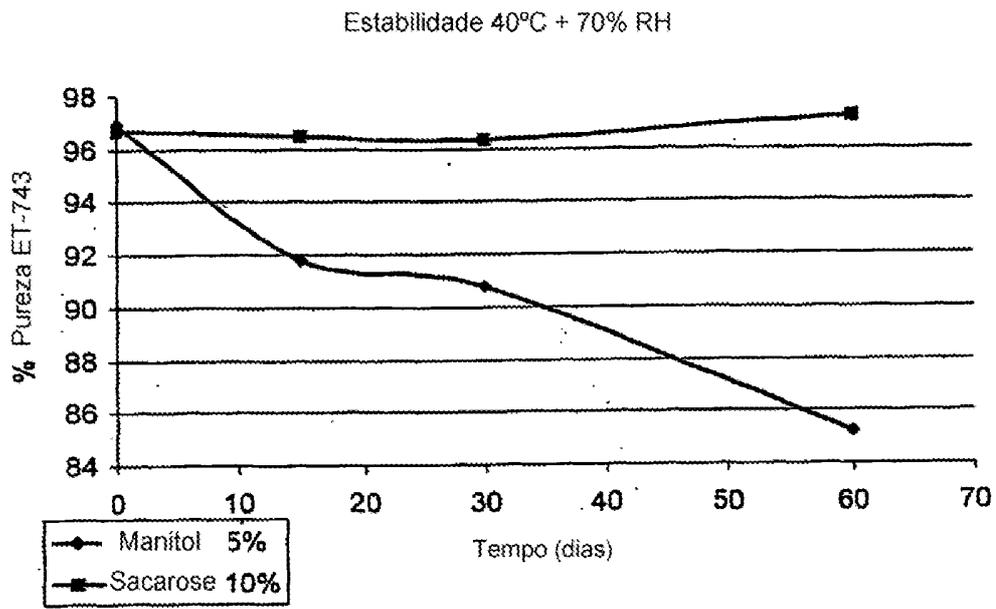


Figura 1