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

(21) **PI 1002918-4 A2**

BRPI1002918A2

(22) Data de Depósito: 25/08/2010
(43) Data da Publicação: 29/05/2012
(RPI 2160)

(51) Int.Cl.:
C07F 15/00
A61K 31/715
A61K 31/282
A61P 35/00

(54) Título: QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO

(73) Titular(es): Universidade Federal de Pernanbuco

(72) Inventor(es): Gilberto Fernandes de Sá, Glícia Maria Torres Calazans, Ivone Antônia de Souza, Nicholas Patrick Farrell, Oscar Manoel Loureiro Malta, Severino Alves Júnior, Wagner Eduardo da Silva

(57) Resumo: QUIMIOTERAPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E PO LISSACARÍDEO A presente invenção é aplicada à área de saúde, particularmente à oncologia. Consiste em uma junção sinérgica de dois agentes antitumorais (quimioterápico à base de platina e polissacarídeo) que combinados resultam em com postos potencialmente melhores que os dois agentes usados em separado. O agente à base de platina, que se liga ao DNA, foi incorporado ao polissacarídeo, tanto com o referido polissacarídeo tratado por um agente oxidante quanto com o referido polissacarídeo sem oxidação. Os compostos obtidos apresentam toxidade reduzida e percentualde inibição tumoral alta. O quimioterápico conjugado apresentou após realização de experimentação animal para determinação da DL5O (Dose letal para 50% de uma população de cobaias pré- definida), baixa toxicidade (Classificação 5, segundo protocolo 423 da OECD para toxicidade aguda oral) e frente a teste antineoplásico, alto percentual de inibição tumoral.

QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO

Campo da Invenção

A presente invenção é aplicada a área de saúde, particularmente à oncologia. Destina-se a produção de fármacos e atinge tanto o processo produtivo quanto à formulação de novos medicamentos de combate ao câncer.

Sumário

A invenção apresentada é uma junção sinérgica de dois agentes antitumorais (composto de coordenação à base de platina – capaz de se ligar ao DNA, e polissacarídeo) que combinados resultam em compostos potencialmente melhores que os dois agentes usados em separado. O complexo à base de platina foi incorporado ao referido polissacarídeo tanto com o referido polissacarídeo tratado por um agente oxidante quanto com o referido polissacarídeo sem oxidação. Os compostos obtidos apresentam toxidade reduzida, e percentual de inibição tumoral alto. Um dos compostos utilizados como exemplo da invenção é formado pela incorporação da cisplatina numa matriz de homopolissacarídeo de levana oxidada com periodato de sódio. O quimioterápico conjugado apresentou após realização de experimentação animal para determinação da DL50 (Dose letal para 50% de uma população de cobaias pré-definida), baixa toxicidade (Classificação 5, segundo protocolo 423 da OECD para toxicidade aguda oral) e frente a teste antineoplásico, alto percentual de inibição tumoral.

Anterioridades

Com base em critérios classificatórios de fármacos contra o câncer que exercem interferência no mecanismo de ação das diferentes etapas da síntese de DNA, têm-se os fármacos CCS (ciclo-celular específicos) os quais exercem sua ação sobre as células que

se encontram em determinado estágio do ciclo celular; obstante a isso, quando são capazes de exterminar as células tumorais passando por um ciclo celular ou em repouso, denominam-se fármacos CCNS (ciclo-celular não específicos). Dessa forma, a composição farmacológica apresentada aqui se integra aos quimioterápicos à base de platina (CCNS).

Entre os principais agentes antineoplásicos, formados por compostos de platina, presentes no mercado farmacológico estão a cisplatina (cis-DDP, Platinil · ou Platinol·) e a carboplatina (CBDCA, Paraplatin·), ambos agem na inibição da síntese de DNA.

A utilização da cisplatina, por exemplo, apresenta alguns pontos negativos, como aparecimento de resistência celular, pouca solubilidade em água e efeitos colaterais graves, como nefrotoxicidade, neurotoxicidade, ototoxicidade e toxicidade gastrointestinal. Acredita-se que muitos dos efeitos adversos observados, principalmente nefrotoxicidade, estejam relacionados com a ocorrência de ligação do complexo de platina com proteínas e peptídeos, como a glutationa, e a conseqüente acumulação destes novos complexos no organismo. Sabe-se também que o mecanismo de ação de compostos de platina, em geral, envolve a interação destes com o DNA, configurando-se uma lesão em nível molecular.

A preparação de novos complexos de platina tem sido direcionada para o desenvolvimento de compostos mais eficazes e menos tóxicos. Desta maneira, entre os vários complexos já sintetizados e testados, somente três além da cisplatina encontram-se disponíveis no mercado: a carboplatina, a oxaliplatina e a nedaplatina, o que não exclui a presença de efeitos colaterais drásticos, para os três últimos exemplos citados; dessa forma, as pesquisas nessa área continuam, não só no sentido de se obter um análogo que apresente menos efeitos colaterais, mas que também exiba uma janela de atividade abrangente e com atividade contra células tumorais resistentes aos quimioterápicos, melhorando assim a qualidade de vida dos pacientes portadores de câncer; possibilitando aos mesmos, tratamentos menos danosos, o que deverá conduzi-los ao quadro de cura.

Problemas e Limitações do Estado da Técnica

Os principais problemas apresentados na quimioterapia, utilizando-se complexos à base de platina, consistem nos efeitos colaterais e conseqüente relação com a dose terapêutica a ser utilizada, atribuindo-se também a este último, riscos à saúde do paciente portador de câncer. Dessa forma, todo complexo de platina a ser utilizado como quimioterápico poderá definir após execução da experimentação in vivo, podendo ser complementada por experimentação in vitro, uma dose terapêutica segura a ser administrada. Definida esta última, o que não significará o desaparecimento dos efeitos colaterais intrínsecos inclusive para essa classe de agentes citotóxicos, percebe-se que para muitos complexos de platina a classificação toxicológica, segundo protocolo 423 da OECD para toxicidade oral aguda, encontra-se em faixas onde as concentrações são pequenas, o que contribui para efeitos colaterais emergentes, em função das variações nas concentrações das doses terapêuticas utilizadas.

Objetivos da Invenção

O objetivo da presente invenção é apresentar compostos quimioterápicos para tratamento de tumores malignos que tenham alto percentual de inibição tumoral e baixa toxicidade, devendo resolver alguns problemas das reações adversas que apresentam todas as formulações apresentadas no estado da técnica atual dando uma melhor sobrevida aos pacientes portadores de câncer ou até mesmo levá-los à cura, haja vista que durante experimentação animal para avaliação da toxicidade oral aguda e percentual de inibição tumoral, não houve óbitos para o grupo testado com a formulação proposta.

Solução

O ato inventivo relacionado a presente invenção é a junção de dois compostos antitumorais que apresentam propriedades individuais diferentes das encontradas quando a junção é feita. Os compostos elementares passam então a fazer parte de um mesmo composto que sinergicamente apresenta propriedades superiores aos dos compostos conhecidos. Este efeito sinérgico é o ato inventivo pedido aqui.

Vantagens

Os compostos apresentados nesta invenção têm baixa toxidade e alto percentual de inibição tumoral. Estima-se que os custos de produção sejam baixos e que a relação custo-benefício seja suficientemente adequada para a produção industrial.

Descrição Detalhada

A invenção refere-se a uma junção sinérgica de compostos antitumorais formando compostos químicos conjugados à base de platina e polissacarídeos que apresentam alto percentual de inibição tumoral quando comparados à atuação de alguns compostos utilizados no tratamento do câncer atualmente.

Para implementar a invenção foram preparadas formulações para os testes: (i) Matriz de homopolissacarídeo ou heteropolissacarídeo (podendo ser dextrana, glicogênio, pululana, amido, celulose, curdulana, lentinana, levana, inulina, hemicelulose ou uma combinação destas) produzida e purificada, em conjunto com quimioterápico disponível no mercado (podendo ser este cisplatina, carboplatina, oxaliplatina e nedaplatina, ou uma combinação destes) ficando este último em uma faixa de 0,001 – 20,000 µmol por uma escala de massa da matriz de carboidrato; (ii) Matriz de homopolissacarídeo ou heteropolissacarídeo (podendo ser

dextrana, glicogênio, pululana, amido, celulose, curdulana, lentinana, levana, inulina, hemicelulose ou uma combinação destas) produzida, purificada e submetida a processo oxidativo (por exemplo, a oxidação ser feita por periodato ou perclorato de sódio, lítio ou potássio, ou uma combinação destes), em conjunto com quimioterápico disponível no mercado (podendo ser este cisplatina, carboplatina, oxaliplatina e nedaplatina, ou uma combinação destes) ficando este último em uma faixa de 0,001 – 20,00 µmol por uma escala de massa da matriz de carboidrato.

AS formulações podem ser preparadas usando combinações em uma razão molar platina:polissacarídeo dentro da faixa entre 1:10 e 1:2000000000, incluindo seus limites, e preferencialmente dentro da faixa entre 1:50 e 1:1000000000, incluindo seus limites.

As formulações consistem na solubilização do composto à base de platina e polissacarídeo (i) livre de qualquer processo reativo e/ou (ii) submetida a processo oxidativo (por exemplo, a oxidação ser feita por periodato ou perclorato de sódio, lítio ou potássio, ou uma combinação destes) e posterior purificação, em qualquer solvente farmaceuticamente aceitável para uso em humanos e dentro das devidas concentrações que eliminem o efeito tóxico do solvente em questão, o solvente pode ser por exemplo soro fisiológico. As formulações poderão se apresentar como: (a) sólida (composição final liofilizada) ou (b) estabilizada em solução salina. A administração das misturas pode ser feita por injeção no paciente aplicada de forma intravenosa, subcutânea e/ou intraperitoneal.

Após completa caracterização por análise elementar, espectroscopia na região do infravermelho, ressonância magnética nuclear de 1H, 13C e 195Pt, técnicas 2D de RMN como HSQC [1H-15N], HMQC [1H-13C], TOCSY e COSY; ICP-OES utilizando padrões comerciais de Pt, dicroísmo circular (CD) e experimentos Melting, utilizando-se DNA comercial Calf Thymus (sigma-aldrich), os quais confirmaram a interação do DNA com os sistemas farmacológicos propostos; todas as formulações foram submetidas a ensaios de toxicidade e de atividade antitumoral dentro de uma faixa terapêutica de (0,01 mg/kg até 20000 mg/kg), para a composição

final. A avaliação antitumoral para o fármaco disponível no mercado foi conduzida mediante utilização de uma dose terapêutica dentro da mesma faixa já mencionada (0,01 mg/kg até 20000 mg/kg).

Segundo a experimentação animal, na qual se avaliou a toxicidade aguda oral (Protocolo 423 da OECD), todas as formulações foram integrante da categoria 5 ou não classificado, sendo portanto, consideradas atóxicas ou de baixa toxicidade. Os ensaios de atividade antitumoral (in vivo) via intraperitoneal, frente a tumores do tipo Carcinoma de Erlich, implantados subcutaneamente na região subaxilar de camundongos machos albinos suíços (Mus Musculus); foram realizados a partir de grupos: (a) controle (grupo portador do tumor sem tratamento), (b) padrão (grupo portador que recebeu tratamento com o padrão, fármaco, encontrado no mercado) e (c) tratado (grupo portador que recebeu as formulações propostas).

O percentual de inibição tumoral (TWI%) foi calculado através da Equação 1.

$$TWI\% = [(C - T)/C]x100 \qquad \text{(Equação 1)}$$

Onde, C é a média das massas dos tumores nos animais do grupo controle, e T é a média das massas dos tumores do grupo tratado. O percentual de inibição tumoral para o grupo padrão foi calculado usando-se a massa média dos tumores desse grupo (aplicado no lugar de T, Equação 1), bem como o valor médio dos tumores do grupo controle.

A tabela 1 mostra que o percentual de inibição tumoral, para uma composição proposta, mostrou-se superior quando comparado ao percentual de inibição tumoral de uma dose terapêutica do fármaco disponível no mercado.

Tabela 1. Massa média dos tumores extraídos (Carcinoma de Erlich) para os grupos Padrão e Tratado.

Grupo	Média* (g)	TWI% **	Teste T

Padrão (FDM)	0,6050	56,94	P<0,5
Tratado (CP)	0,0267	> 85	p<0,05

*A massa média dos tumores pertencentes ao grupo controle foi 1,405 g.

**TWI% corresponde ao percentual de inibição tumoral.

FDM (Fármaco Disponível no Mercado).

CP (Composição Proposta).

Os resultados de atividade antitumoral disponíveis na tabela 1, para as formulações e fármaco utilizado no mercado, apresentaram um percentual de inibição tumoral superior ao grupo padrão (56,94%), cujos valores foram maiores que 85% e a diferença entre as massas médias dos tumores para os diversos grupos foram avaliadas segundo o Teste T de Student. Neste caso, a presente invenção apresentou maior eficiência quanto à atividade antitumoral com relação à droga padrão testada e disponível no mercado, além de apresentar baixa toxicidade, o que deverá contribuir para melhores condições de vida aos pacientes portadores de câncer.

Como proposta inovadora, a formulação prevê um efeito sinérgico entre a matriz de carboidrato, a qual já apresenta atividade antitumoral também comprovada; e o quimioterápico à base de platina, utilizado na composição final, que desencadeiam um produto final mais ativo e menos tóxico. A aliança entre as duas espécies, a partir de uma formulação homogênea e solúvel em soro fisiológico, define a invenção; podendo esta última se apresentar como sólida (composição final liofilizada).

Assim, a invenção acrescenta à classe de compostos a serem utilizados contra o câncer, um quadro de cura com possíveis efeitos colaterais atenuados (reduzidos), os quais devem contribuir para a diminuição do número de óbitos dos pacientes sujeitos ao tratamento quimioterápico.

Avaliando-se o mercado mundial para fármacos à base de platina, verifica-se que esta classe de compostos encontra-se em um ranking favorecido, haja vista sua ampla janela de atuação frente aos mais variados tipos de tumores. A droga desenvolvida e

apresentada para o referido processo de patente apresentou-se menos tóxica e com um potencial de inibição tumoral superior quando comparada à drogas disponíveis no mercado e com mesma finalidade.

REIVINDICAÇÕES

1. QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO caracterizado por ser composto de um polissacarídeo fisicamente ou quimicamente conjugado a um composto de platina com propriedades sinérgicas antitumorígena e antitumoral.

2. QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO caracterizado por ser composto de um polissacarídeo oxidado fisicamente ou quimicamente, conjugado a um composto de platina com propriedades sinérgicas antitumorígena e antitumoral.

3. QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO conforme reivindicação 1, caracterizado pelo dito polissacarídeo ser um homopolissacarídeo dentre dextrana, glicogênio, pululana, amido, celulose, curdulana, lentinana, levana, inulina, ou uma combinação destes.

4. QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO conforme reivindicação 2, caracterizado pelo dito polissacarídeo ser um homopolissacarídeo dentre dextrana, glicogênio, pululana, amido, celulose, curdulana, lentinana, levana, inulina, ou uma combinação destes.

5. QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO conforme reivindicação 2, caracterizado pela oxidação ser feita por periodato ou perclorato de sódio, lítio ou potássio, ou uma combinação destes.

6. QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO conforme reivindicação 5, caracterizado pela oxidação ser feita por periodato de sódio.

7. QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO conforme reivindicação 1, caracterizado pelo composto de platina ser cisplatina, carboplatina, oxaliplatina e nedaplatina.

8. QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO conforme reivindicação 2, caracterizado pelo composto de platina ser cisplatina, carboplatina, oxaliplatina e nedaplatina.

9. QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO conforme reivindicação 1, caracterizado pelo polissacarídeo ser o homopolissacarídeo levana e pelo composto de platina ser a cisplatina, ou uma combinação destes.

10. QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO conforme reivindicação 2, caracterizado pelo polissacarídeo ser o homopolissacarídeo levana e pelo composto de platina ser a cisplatina, ou uma combinação destes.

11. QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO conforme reivindicação 10, caracterizado pelo homopolissacarídeo levana ser oxidado com periodato de sódio.

12. QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO conforme reivindicação 1, caracterizado pelo composto de platina e o polissacarídeo estarem combinados em uma razão molar platina:polissacarídeo dentro da faixa entre 1:10 e 1:2000000000, incluindo seus limites, e preferencialmente dentro da faixa entre 1:50 e 1:1000000000, incluindo seus limites.

13. QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO conforme reivindicação 2, caracterizado pelo composto de platina e o polissacarídeo estarem combinados em uma razão molar platina:polissacarídeo dentro da faixa entre 1:10 e 1:2000000000, incluindo seus limites, e preferencialmente dentro da faixa entre 1:50 e 1:1000000000, incluindo seus limites.

14. MÉTODO DE SINTETIZAR O QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO, caracterizado por uma mistura de um polissacarídeo e um composto de platina em solução em um solvente aceito para uso farmacêutico.

15. MÉTODO DE SINTETIZAR O QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO, caracterizado por uma

mistura de um polissacarídeo oxidado e um composto de platina em solução em um solvente aceito para uso farmacêutico.

16. MÉTODO DE SINTETIZAR O QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO conforme reivindicação 14, caracterizado pelo dito polissacarídeo ser um homopolissacarídeo dentre dextrana, glicogênio, pululana, amido, celulose, curdulana, lentinana, levana, inulina, ou uma combinação destes.

17. MÉTODO DE SINTETIZAR O QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO conforme reivindicação 15, caracterizado pelo dito polissacarídeo ser um homopolissacarídeo dentre dextrana, glicogênio, pululana, amido, celulose, curdulana, lentinana, levana, inulina, ou uma combinação destes.

18. MÉTODO DE SINTETIZAR O QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO conforme reivindicação 14, caracterizado pelo composto de platina ser cisplatina, carboplatina, oxaliplatina e nedaplatina, ou uma combinação destes.

19. MÉTODO DE SINTETIZAR O QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO conforme reivindicação 15, caracterizado pelo composto de platina ser cisplatina, carboplatina, oxaliplatina e nedaplatina, ou uma combinação destes.

20. MÉTODO DE SINTETIZAR O QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO conforme reivindicação 15, caracterizado pela oxidação ser feita por periodato ou perclorato de sódio, lítio ou potássio, ou uma combinação destes.

21. MÉTODO DE SINTETIZAR O QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO conforme reivindicação 20, caracterizado pela oxidação ser feita por periodato de sódio.

22. MÉTODO DE SINTETIZAR O QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO conforme reivindicação 14, caracterizado pelo polissacarídeo ser um homopolissacarídeo levana e pelo composto de platina ser a cisplatina.

22. MÉTODO DE SINTETIZAR O QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO conforme reivindicação 15, caracterizado pelo polissacarídeo ser um homopolissacarídeo levana e pelo composto de platina ser a cisplatina.

23. MÉTODO DE SINTETIZAR O QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO conforme reivindicação 22, caracterizado pela oxidação ser feita por periodato ou perclorato de sódio, lítio ou potássio, ou uma combinação destes.

24. MÉTODO DE SINTETIZAR O QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO conforme reivindicação 23, caracterizado pela oxidação ser feita por periodato de sódio.

25. MÉTODO DE ADMINISTRAR O QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO a um paciente, caracterizado por se injetar no paciente uma mistura de um polissacarídeo e um composto de platina dissolvidos em um solvente aceito para uso farmacêutico.

26. MÉTODO DE ADMINISTRAR O QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO a um paciente, caracterizado por se injetar no paciente uma mistura de um polissacarídeo oxidado e um composto de platina dissolvidos em um solvente aceito para uso farmacêutico.

27. MÉTODO DE ADMINISTRAR O QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO a um paciente conforme reivindicação 25, caracterizado pelo dito polissacarídeo ser um homopolissacarídeo dentre dextrana, glicogênio, pululana, amido, celulose, curdulana, lentinana, levana, inulina, ou uma combinação destes.

28. MÉTODO DE ADMINISTRAR O QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO a um paciente conforme reivindicação 26, caracterizado pelo dito polissacarídeo ser um homopolissacarídeo dentre dextrana, glicogênio, pululana, amido, celulose, curdulana, lentinana, levana, inulina, ou uma combinação destes.

29. MÉTODO DE ADMINISTRAR O QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO a um paciente conforme reivindicação 25, caracterizado pelo composto de platina ser cisplatina, carboplatina, oxaliplatina e nedaplatina, ou uma combinação destes.

30. MÉTODO DE ADMINISTRAR O QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO a um paciente conforme reivindicação 26, caracterizado pelo composto de platina ser cisplatina, carboplatina, oxaliplatina e nedaplatina, ou uma combinação destes.

31. MÉTODO DE ADMINISTRAR O QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO a um paciente conforme reivindicação 26, caracterizado pela oxidação ser feita por periodato ou perclorato de sódio, lítio ou potássio, ou uma combinação destes.

32 MÉTODO DE ADMINISTRAR O QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO a um paciente conforme reivindicação 31, caracterizado pela oxidação ser feita por periodato de sódio.

33. MÉTODO DE ADMINISTRAR O QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO a um paciente conforme reivindicação 25, caracterizado pelo polissacarídeo ser um homopolissacarídeo levana e pelo composto de platina ser a cisplatina.

34. MÉTODO DE ADMINISTRAR O QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO a um paciente conforme reivindicação 26, caracterizado pelo polissacarídeo ser um homopolissacarídeo levana e pelo composto de platina ser a cisplatina.

35. MÉTODO DE ADMINISTRAR O QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO a um paciente conforme reivindicação 34, caracterizado pela oxidação ser feita por periodato ou perclorato de sódio, lítio ou potássio, ou uma combinação destes.

36. MÉTODO DE ADMINISTRAR O QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO a um paciente conforme reivindicação 35, caracterizado pela oxidação ser feita por periodato de sódio.

37. MÉTODO DE ADMINISTRAR O QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO a um paciente conforme reivindicações 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 ou 36 caracterizado pelo composto de platina e o polissacarídeo estarem combinados em uma razão molar platina:polissacarídeo dentro da faixa entre 1:10 e 1:2000000000, incluindo seus limites, e preferencialmente dentro da faixa entre 1:50 e 1:1000000000, incluindo seus limites.

38. MÉTODO DE SINTETIZAR O QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO conforme reivindicações 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 ou 24 caracterizado pelo composto de platina e o polissacarídeo estarem combinados em uma razão molar platina:polissacarídeo dentro da faixa entre 1:10 e 1:2000000000, incluindo seus limites, e preferencialmente dentro da faixa entre 1:50 e 1:1000000000, incluindo seus limites.

39. MÉTODO DE ADMINISTRAR O QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO a um paciente conforme reivindicações 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36 ou 37 caracterizado pelo solvente ser soro fisiológico.

40. MÉTODO DE ADMINISTRAR O QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO a um paciente conforme reivindicações 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36 ou 37 caracterizado pela injeção é aplicada de forma intravenosa.

41. MÉTODO DE ADMINISTRAR O QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO a um paciente conforme reivindicações 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36 ou 37 caracterizado pela injeção é aplicada de forma subcutânea.

42. MÉTODO DE ADMINISTRAR O QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO a um

paciente conforme reivindicações 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36 ou 37 caracterizado pela injeção é aplicada de forma intraperitonial.

43. QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO conforme reivindicação 1 ou 2 caracterizado pelo polissacarídeo ser um heteropolissacarídeo.

44. QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO conforme reivindicação 43 caracterizado pelo heteropolissacarídeo ser hemicelulose.

45. QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO conforme reivindicação 44 caracterizado pelo composto de platina ser a cisplatina.

RESUMO

QUIMIOTERÁPICO CONJUGADO À BASE DE PLATINA E POLISSACARÍDEO

A presente invenção é aplicada à área de saúde, particularmente à oncologia. Consiste em uma junção sinérgica de dois agentes antitumorais (quimioterápico à base de platina e polissacarídeo) que combinados resultam em compostos potencialmente melhores que os dois agentes usados em separado. O agente à base de platina, que se liga ao DNA, foi incorporado ao polissacarídeo, tanto com o referido polissacarídeo tratado por um agente oxidante quanto com o referido polissacarídeo sem oxidação. Os compostos obtidos apresentam toxidade reduzida e percentual de inibição tumoral alta. O quimioterápico conjugado apresentou após realização de experimentação animal para determinação da DL50 (Dose letal para 50% de uma população de cobaias pré-definida), baixa toxicidade (Classificação 5, segundo protocolo 423 da OECD para toxicidade aguda oral) e frente a teste antineoplásico, alto percentual de inibição tumoral.