



- (51) Classificação Internacional de Patentes :
C07J1/00 (2006.01) **A61K 101/02** (2006.01)
A61K 51/04 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
- (21) Número do Pedido Internacional :
PCT/BR2012/0001 10
- (22) Data do Depósito Internacional :
17 de Abril de 2012 (17.04.2012)
- (25) Língua de Depósito Internacional : Português
- (26) Língua de Publicação : Português
- (30) Dados Relativos à Prioridade :
PI1 101556-0 19 de Abril de 2011 (19.04.2011) BR
- (71) Requerentes (para todos os Estados designados, exceto US) : 5, **deemed UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO - UFPE** [BR/BR]; Av. Professor Moraes Rego, 1235 -, Cidade Universitária, Recife - PE, CEP: 50670-901 (BR). **CENTRO BRASILEIRO DE PESQUISAS FÍSICAS - CBPF** [BR/BR]; Rua Dr. Xavier Sigaud, n° 150, CEP: 22290-180 - Urca, Rio de Janeiro - RJ (BR).
- (72) Inventores; e
- (75) Inventores/Requerentes (para US unicamente) : **SILVA PAIVA, Gerson** [BR/BR]; Av. Prado Júnior, 335/1 103, Copacabana, Rio de Janeiro - RJ, CEP: 20240-190 (BR).

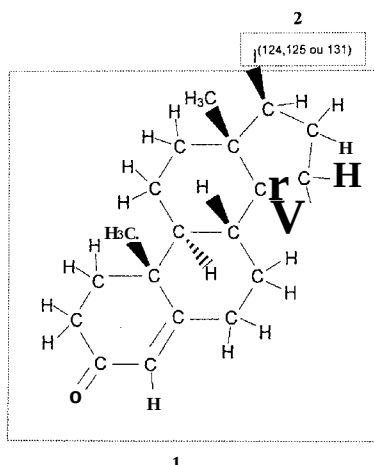
DE SOUZA, Ivone Antônia [BR/BR]; Rua Prof Anunciada da Rocha Melo, 70/1802, Madalena - Recife - PE, CEP: 50710-390 (BR). **TAFT, Carlton Anthony** [BR/BR]; Rua Djalma Ulrich, 229/105, Copacabana - Rio de Janeiro - RJ, CEP: 20071-020 (BR).

- (81) Estados Designados (sem indicação contrária, para todos os tipos de proteção nacional existentes) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Estados Designados (sem indicação contrária, para todos os tipos de proteção regional existentes) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiático (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europeu (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(Continua na página seguinte)

- (54) Title : ANTITUMOUR TESTOSTERONE-(RADIOACTIVE IODINE) COMPOUND
- (54) Título : COMPOSTO ANTITUMORAL TESTOSTERONA-(IODO RADIOATIVO)

Figura 1.



(57) Abstract : The present invention can be used as an antitumour drug for testosterone-dependent tumours, in particular prostate cancer. The invention relates to a molecular compound composed of testosterone molecules chemically bonded to a chemotherapeutic radioactive iodine atom (1-124, 125 or 131) aimed at combating testosterone-dependent tumours, in particular prostate cancer, eliminating the undesirable collateral effect of known chemotherapeutic compounds, which is the destruction of rapid growth cells such as white blood cells. The main contribution of the invention is the use of testosterone as the chemotherapeutic agent carrier. In particular, a testosterone molecule chemically bonded to a radioactive iodine atom is used, which can be iodine- 125, 125 or 131.

(57) Resumo :

(Continua na página seguinte)

**Publicado:**

— com relatório de pesquisa internacional (Art. 21(3))

— antes da expiração do prazo para modificar as reivindicações e a republicar na eventualidade de recepção de tais modificações (Regra 48.2(h))

A presente invenção pode ser utilizada como medicamento antitumoral para tumores dependentes de testosterona, em particular o câncer de próstata. O invento é um composto molecular constituído por moléculas de testosterona ligadas quimicamente a um átomo iodo radioativo (^{124}I , ^{125}I ou ^{131}I) quimioterápico e cuja finalidade é combater tumores dependentes de testosterona, em particular, o câncer de próstata, eliminando o indesejado efeito colateral dos compostos quimioterápicos conhecidos de destruição de células de crescimento rápido como as dos glóbulos brancos. A principal contribuição da invenção é a utilização da testosterona como carreador do quimioterápico. Em particular utiliza-se uma molécula de testosterona ligada quimicamente a um átomo de iodo radioativo seja ele o Iodo-124, 125 ou 131.

COMPOSTO ANTITUMORAL TESTOSTERONA-(IODO RADIOATIVO)

Campo

5 A presente invenção aplica-se às áreas das ciências da saúde, particularmente é a base para fármacos e medicamentos para cura do câncer de próstata.

Anterioridades

10 O iodo radioativo (Iodo-124, 125 ou 131) é usado na terapia do controle dos carcinomas diferenciados da glândula tireóide. O câncer da tireóide é geralmente tratado com a remoção completa ou parcial da glândula tireoidiana. O iodo radioativo é frequentemente
15 usado na pós-cirurgia para matar as células cancerosas remanescentes (Patente nº 0804447-3). Outro método usa sementes de iodo radioativo (40 a 100 sementes de iodo-125 ou paládio-103) dentro do tecido com câncer (Patente nº US 6095967). O objetivo destes tratamentos de combate às células cancerígenas
20 presentes na tireóide, é destruir através da radiação emitida pelo iodo ou paládio radioativos, as funções destas células que ainda restaram após a cirurgia (tireoidectomia). O iodo radioativo concentra-se em tecido tireoideano, mas também nas glândulas salivares e no estômago, e é eliminado do organismo principalmente
25 pela urina e muito pouco pelas fezes e pelo suor. Por possuir as mesmas características que o iodo (NaI), o iodo radioativo será também captado pela glândula tireóide, por fazer parte do metabolismo da glândula. Além destas características de afinidade com a tireóide, este iodo é dito radioativo por emitir radiações de
30 duas maneiras: radiação gama (semelhante aos raios X) e radiação beta, esta última empregada no propósito de terapia no combate às células cancerígenas ainda presentes na glândula tireóide. A radiação beta emitida pelo iodo radioativo são partículas que possuem muita energia, que servirão como pequenas "bombas", e
35 irão se armazenar no tecido da tireóide destruindo as células cancerígenas.

Atualmente as principais soluções que existem para câncer de próstata são a remoção cirúrgica da próstata e a terapia

hormonal que usa medicamentos antiandrógenos (Flutamida [Patente nº US 3,995,060], Bicalutamida [Patente nº US 4,636,505] e Niiutamida [Patente nº 5,023,088]) que impedem que as células do câncer de próstata adquiram dihidrotestosterona (DHT), um hormônio produzido na próstata que é necessário para o crescimento e dispersão da maioria das células. Entretanto, a terapia hormonal raramente cura o câncer de próstata porque os cânceres que inicialmente respondem a terapia hormonal geralmente se tornam resistentes após um ou dois anos. Por outro lado, os tratamentos hormonais que mais têm sucesso são os agonistas do GnRH, como a Leuprolida (Patente nº US 6,099,851) e a Goserelina (Patente nº US 6,140,315), que inibe a produção de hormônio luteínico (LH) através de um processo de regulação para baixo (downregulation) após um efeito de estimulação inicial, impedindo que as células do câncer de próstata adquiram DHT. Entretanto, a perda de testosterona produzida pela Leuprolida e Goserelina causa ondas de calor, ganho de peso, perda da libido, aumento das mama (ginecomastia), impotência e osteoporose.

20

Problemas e Limitações

Como se pode ver (acima), os fármacos atuais usados para combater o câncer de próstata tem se mostrado muitas vezes ineficazes, podendo causar graves efeitos colaterais. Além disso, estes não conseguem atingir concentrações apropriadas no interior das células tumorais porque são bombeadas para fora destas por mecanismos de resistência (causado pela glicoproteína-P da membrana celular).

Solução

O invento é um composto molecular constituído por uma molécula de testosterona ligada quimicamente a um átomo de iodo radioativo (Iodo-124, 125 ou 131) com a finalidade de combater o câncer de próstata.

Em termos simples, a presente Patente de Invenção usa a testosterona para carrear (isto é, direcionar) o elemento radioativo anticâncer (Iodo-124, 125 ou 131) especificamente para o interior
5 das células do câncer de próstata. E isso impedirá que o iodo radioativo destrua outras células que se dividem muito rápido, como as dos glóbulos brancos, cruciais para o sistema de defesa do organismo. Como o câncer de próstata cria mecanismos para absorver intensamente a testosterona para poder crescer e
10 proliferar, a testosterona faz-se um novo candidato como carreador do iodo radioativo.

Descrição Detalhada

15 A presente Patente de Invenção usa a testosterona para carrear a o iodo radioativo para o interior das células do câncer de próstata impedindo que o iodo radioativo entre e mate desnecessariamente outras células cruciais ao sistema de defesa como os glóbulos brancos.

20 Fig. 1 representa a fórmula estrutural condensada do presente complexo molecular.

O composto antitumoral aqui apresentado pode ser usado como um medicamento quimioterápico contra o câncer de próstata e demais tumores dependentes de testosterona formado pela
25 ligação química de uma molécula de testosterona (1), que atua como carreador do quimioterápico, e um átomo de iodo radioativo (Iodo-124, 125 ou 131) (2), sendo que a testosterona encontra-se quimicamente unida ao iodo radioativo.

A síntese do COMPOSTO ANTITUMORAL TESTOSTERONA-
30 IODO RADIOATIVO é mostrada na Fig. 2.

De uma forma geral na etapa (A) da reação a testosterona é dissolvida em triiodo fosfato (Etapa (B)) contendo qualquer um radioisótopo do iodo, ou seja, iodo-124,125 ou 131 e carbonato de sódio, sob agitação magnética a uma temperatura entre 60 e 100°C
35 durante um período de tempo que pode variar de 6 a 12 horas seguidas, e uma segunda etapa onde o produto final da primeira etapa é separado dos subprodutos reacionais por cromatografia de coluna e secado.

Na melhor rota de síntese, na etapa (A) da reação 5 g de testosterona é dissolvido em 7,2 g de triiodo fosfato (Etapa (B)) contendo qualquer um radioisótopo do iodo, ou seja, iodo-124,125 ou 131 e 3 g de carbonato de sódio, sob agitação magnética a 80°C por 10 horas seguidas. Em seguida o produto final (C) é separado dos subprodutos reacionais por cromatografia de coluna e secado em sílica gel.

Ensaio *in vivo*

Os ensaios *in vivo* foram realizados em camundongos *albinos swiss* no Biotério do Departamento de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco. Os tumores foram implantados nos camundongos seguindo o método de Stock et al (1955) e modificado por Komiyama (1992). Os camundongos (pesando 30 g cada um) foram divididos em dois grupos: tratado e controle. O grupo controle recebeu o quimioterápico contendo o iodo radioativo (isótopos 124,125 e 131) por injeção intraperitoneal nas doses de 30 e 60 mg/kg de peso, uma dose por dia durante o período de 5 dias. Por outro lado, o grupo tratado recebeu apenas placebo (solução salina a 2 %) pelo mesmo período.

O objetivo era saber se os novos compostos derivados tinham atividade antitumoral nos tumores disponíveis (sarcoma 180 e carcinoma de Ehrlich). O resultado foi positivo para ambos os tumores. A tabela abaixo reúne os todos os resultados obtidos.

Tabela -1 Percentual de inibição tumoral em camundongos para a dose de 30 mg/kg

	% de inibição (Sarcoma 180)	% de inibição Carcinoma de Ehrlich
TESTOSTERONA- IODO-124	67%	88%
TESTOSTERONA- IODO 125	69%	86%
TESTOSTERONA- IODO 131	70%	90%

Tabela -2 Percentual de inibição tumoral em camundongos para a dose de 60 mg/kg

	<i>% de inibição (Sarcoma 180)</i>	<i>% de inibição Carcinoma de Ehrlich</i>
<i>TESTOSTERONA- IODO-124</i>	69%	94%
<i>TESTOSTERONA- IODO 125</i>	66%	96%
<i>TESTOSTERONA- IODO 131</i>	73%	93%

5 Conclui-se que os resultados obtidos até agora com os compostos antitumorais testosterona-iodo radioativo (do isótopo 131) têm promissoras aplicações em radioterapia.

REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSTO ANTITUMORAL TESTOSTERONA-iodo RADIOATIVO constituído por uma molécula de testosterona e um átomo de iodo radioativo (Iodo- 124, 125 ou 131) caracterizado pela dita molécula de testosterona ser usada como carreador do quimioterápico e está quimicamente unida ao dito átomo radioativo.
2. PROCESSO DE OBTENÇÃO DO COMPOSTO ANTITUMORAL TESTOSTERONA-iodo RADIOATIVO conforme reivindicação 1 caracterizado por uma primeira etapa onde testosterona é dissolvida em tródo fosfato contendo um radioisótopo do iodo (iodo- 124, 125 ou 131) e carbonato de sódio, sob agitação magnética a uma temperatura entre 60 e 100°C durante um período de tempo que pode variar de 6 a 12 horas seguidas, e uma segunda etapa onde o produto final da dita primeira etapa é separado dos subprodutos reacionais por cromatografia de coluna e secado.
3. PROCESSO DE OBTENÇÃO DO COMPOSTO ANTITUMORAL TESTOSTERONA-iodo RADIOATIVO conforme reivindicação 2 caracterizado pela primeira etapa conter 5 g de testosterona, 7,2 g de tródo fosfato e 3 g de carbonato de sódio, sendo agitação magnética feita a 80°C e durante um período de 10 horas seguidas.
4. PROCESSO DE OBTENÇÃO DO COMPOSTO ANTITUMORAL TESTOSTERONA-iodo RADIOATIVO conforme reivindicação 2 ou 3 caracterizado por na segunda etapa o produto final ser secado em sílica gel.
5. USO DO COMPOSTO ANTITUMORAL TESTOSTERONA-iodo a que se refere a reivindicação 1 para preparação de um medicamento para o tratamento do câncer de próstata.

1/1

Figura 1.

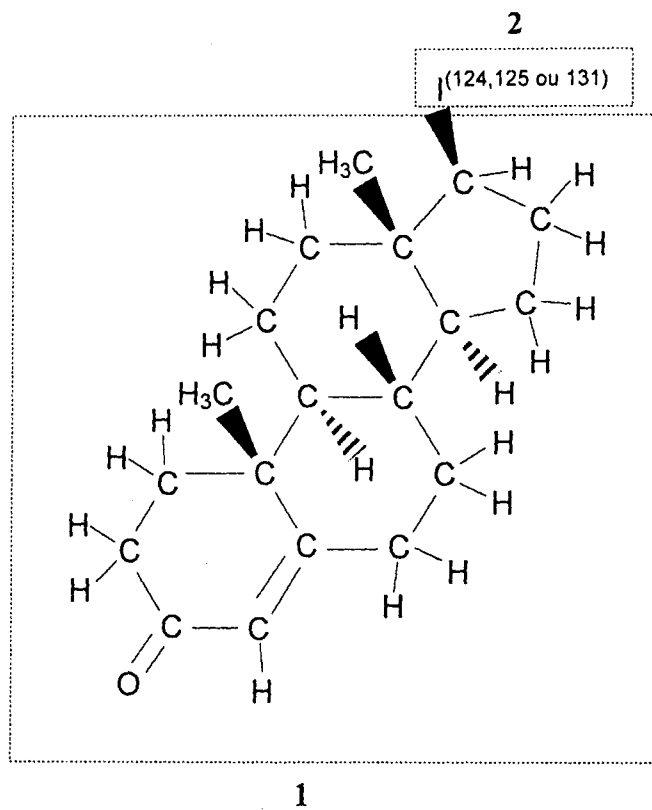
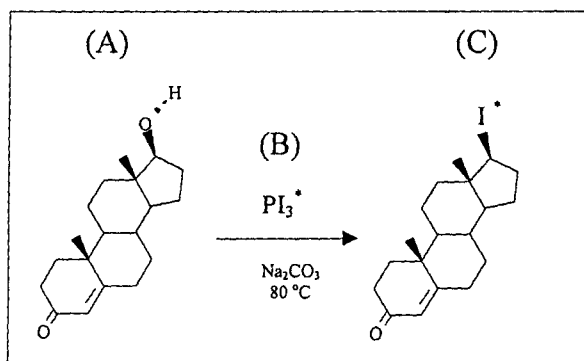


Figura 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/BR2012/000110

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07J 1/00 (2006.01), A61 K 51/04 (2006.01), A61 K 101/02 (2006.01), A61 P 35/00 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61 K; A61 P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Banco de Patentes Brasileiro (SINPI)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, WPI

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4321208 A (SAHADEVANVELAYUDHAN)	1
	23 March 1982 (23-03-1 982)	
	Claims 7; Table 1, compound 8.	
A		2-4

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20/08/2012

Date of mailing of the international search report

13.09.12

Name and mailing address of the ISA/

**INSTITUTO NACIONAL DA
 PROPRIEDADE INDUSTRIAL**
 Rua Sao Bento nº 1, 17º andar
 cep: 20090-01 0, Centro - Rio de Janeiro/RJ

+55 21 3037-3663
 Facsimile No.

Authorized officer

Priscila Mesquita de Sousa

Telephone No.

+55 21 3037-3493/3742

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/BR2012/000110

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2010108251 A2 (SILVA PAIVA GERSON [BR]) 30 September 2010 (30-09-2010) Abstract -----	5
X	R. Hampl <i>et al</i> , "Iododerivatives of testosterone as potential biological markers ": Journal of Steroid Biochemistry. 1979, vol. 13, pages 1035-1038 Abstract; page 1038, lines 13-21	1
A		2-4
Y	----- H. Ali. <i>et al</i> "Synthesis of (17a, 20 E/Z) iodovinyl testosterone and 19-nortestosterone derivatives as potential radioligands for androgen and progesterone receptors". Journal Steroid Biochem. Molec. Biol., 1994, vol 49, n°1, pages 15-29. Page 1, column 2. -----	5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/BR2012/000110

US 4321208 A	1982-03-23	CA 1102305 A1	1981-06-02
		DE 2742903 A1	1978-03-30
		FR 2365587 A1	1978-04-21
		GB 1591357 A	1981-06-17
		IN 146286 A1	1979-04-14
		JP 53127453 A	1978-11-07
-----	-----	-----	-----
WO 2010108251 A2	2010-09-30	BRPI0901157 A2	2010-11-16
		WO 201010825 1A3	2010-12-02
-----	-----	-----	-----

RELATÓRIO DE PESQUISA INTERNACIONAL

Depósito internacional N°

PCT/BR2012/000110

A. CLASSIFICAÇÃO DO OBJETO

C07J 1/00 (2006.01), A61 K 51/04 (2006.01), A61 K 101/02 (2006.01), A61 P 35/00 (2006.01)

De acordo com a Classificação Internacional de Patentes (IPC) ou conforme a classificação nacional e IPC

B. DOMÍNIOS ABRANGIDOS PELA PESQUISA

Documentação mínima pesquisada (sistema de classificação seguido pelo símbolo da classificação)

A61 K; A61 P

Documentação adicional pesquisada, além da mínima, na medida em que tais documentos estão incluídos nos domínios pesquisados

Banco de Patentes Brasileiro (SINPI)

Base de dados eletrônica consultada durante a pesquisa internacional (nome da base de dados e, se necessário, termos usados na pesquisa)

EPODOC, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, WPI

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoria*	Documentos citados, com indicação de partes relevantes, se apropriado	Relevante para as reivindicações N°
X	US 4321208 A (SAHADEVAN VELAYUDHAN) 23 março 1982 (1982-03-23) Reivindicação 7; Tabela 1, composto 8.	1
A	-----	2-4

☒ Documentos adicionais estão listados na continuação do quadro C☒ Ver o anexo de famílias das patentes

* Categorias especiais dos documentos citados:

"A" documento que deSne o estado geral da técnica, mas não é considerado de particular relevância.

"E" " pedido ou patente anterior, mas publicada após ou na data do depósito internacional

"L" documento que pode lançar dúvida na(s) reivindicação(ões) de prioridade ou na qual é citado para determinara data de outra citação ou por outra razão especial

"O" " documento referente a uma divulgação oral, uso, exibição ou por outros meios.

"P" documento publicado antes do depósito internacional, porém posterior a data de prioridade reivindicada.

"T" documento publicado depois da data de depósito internacional, ou de prioridade e que não conflitacom depósito, porém citado para entender o princípio ou teoria na qual se baseia a invenção.

"X" documento de particular relevância; invenção reivindicada não pode ser considerada nova e não pode ser considerada envolver uma atividade inventiva quando o documento é considerado isoladamente.

"Y" documento de particular relevância; a invenção reivindicada não pode ser considerada envolver atividade inventiva quando o documento é combinado comum outro documento ou mais de um, tal combinação sendo óbvia para um técnico no assunto.

"&" documento membro da mesma família de patentes.

Data da conclusão da pesquisa internacional

20/08/2012

Data do envio do relatório de pesquisa internacional:

130912

Nome e endereço postal da ISA/BR



INSTITUTO NACIONAL DA
PROPRIEDADE INDUSTRIAL
Rua Sao Bento n° 1, 17° andar
cep: 20090-010, Centro - Rio de Janeiro/RJ

N° de fax:

+55 21 3037-3663

Funcionário autorizado

Priscila Mesquita de Sousa

N° de telefone:

+55 21 3037-3493/3742

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoria*	Documentos citados, com indicação de partes relevantes, se apropriado	Relevante para as reivindicações N°
Y	WO 2010108251 A2 (SILVAPAIVAGERSON [BR]) 30 setembro 2010 (2010-09-30). Resumo. -----	5
X	R. Hampl <i>et al</i> , "Iododerivatives of testosterão as potential biological markers ": Journal of Steroid Biochemistry. 1979, vol. 13, páginas 1035-1038. Resumo; página 1038, linhas 13-21.	1
A		2-4
Y	----- H. Ali. <i>et al</i> "Synthesis of (17a, 20 E/Z) iodovinyl testosterão and 19-nortestosterone derivatives as potential radioligands for androgen and progesterone receptors". Journal Steroid Biochem. Molec. Biol., 1994, vol 49, n° 1, páginas 15-29. Página 1, coluna 2. -----	5

RELATÓRIO DE PESQUISA INTERNACIONAL
 Informação relativa a membros da família da patentes

Depósito internacional Nº
 PCT/BR20 12/0001 10

Documentos de patente citados no relatório de pesquisa	Data de publicação	Membro(s) da família de patentes	Data de publicação
US 4321208 A	1982-03-23	CA 1102305 A1 DE 2742903 A1 FR 2365587 A1 GB 1591357 A IN 146286 A1 JP 53127453 A	1981-06-02 1978-03-30 1978-04-21 1981-06-17 1979-04-14 1978-11-07
----- WO 2010108251 A2 -----	----- 2010-09-30 -----	----- BRPI0901157 A2 WO 2010108251 A3 -----	----- 2010-11-16 2010-12-02 -----