



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 1009056-8 A2



(22) Data do Depósito: 18/05/2010

(43) Data da Publicação Nacional: 02/06/2020

(54) Título: USO DE INECALCITOL

(51) Int. Cl.: A61K 31/593; A61P 3/02; A61P 19/10; A61P 17/06; A61P 3/08; (...).

(30) Prioridade Unionista: 20/05/2009 US 61/179,906.

(71) Depositante(es): HYBRIGENICS SA.

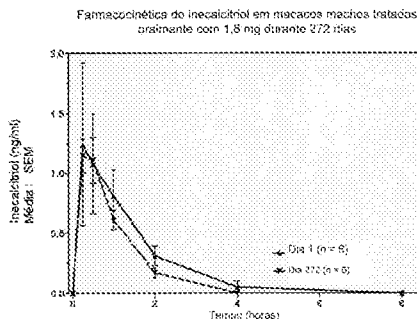
(72) Inventor(es): RÉMI DELANSORNE; JEAN-FRANÇOIS DUFOUR-LAMARTINIE.

(86) Pedido PCT: PCT EP2010056832 de 18/05/2010

(87) Publicação PCT: WO 2010/145903 de 23/12/2010

(85) Data da Fase Nacional: 18/11/2011

(57) **Resumo:** USO DE INECALCITOL A presente invenção refere-se, portanto, a um método para tratar elou prevenir o reumatismo, a osteoporose, a osteomalácia, a psoríase, as doenças autoimunes tais como a esclerose múltipla ou a diabetes de tipo I, a hiperparatireodismo, a hiperplasia benigna da próstata, qualquer tipo de câncer ou qualquer doença significativa relacionada com a vitamina D que compreende a administração de inecalcitol em doses compreendidas entre 1 mg/dia e 100 mg/dia em um paciente humano que dele necessite.



"USO DE INECALCITOL"

CAMPO DA INVENÇÃO

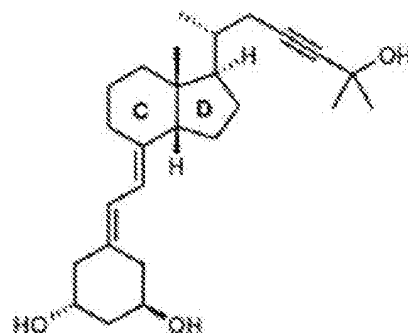
A vitamina D é um grupo de pró-hormônios, cujas duas formas principais são a vitamina D₂ (ou ergocalciferol) e a vitamina D₃ (ou colecalciferol). A vitamina D, seus metabólitos e análogos, têm efeitos potentes sobre o cálcio e o metabolismo dos fosfatos e pode, portanto, ser usada para a prevenção e o tratamento da deficiência de vitamina D, tal como o raquitismo e outras doenças do plasma e da homeostase mineral óssea, como a osteoporose e a osteomalácia. Além disso, os receptores da vitamina D e a atividade da vitamina D também têm sido documentados em vários outros tecidos e células, onde eles também são conhecidos por estarem envolvidos na proliferação e na diferenciação celular. A vitamina D também afeta o sistema imunológico pelo fato de que os receptores de vitamina D estão expressos em várias glóbulos brancos, incluindo os monócitos, os macrófagos e os linfócitos T e B.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Os chamados efeitos não-calcêmicos da vitamina D levam a considerar a possibilidade do uso de derivados da vitamina D para várias aplicações terapêuticas, tais como distúrbios do sistema imunológico, secreção de hormônios, diferenciação celular ou proliferação celular. Em particular, esses compostos podem ser úteis no tratamento de distúrbios caracterizados por um aumento da proliferação celular, como a psoríase e/ou o câncer. Em particular, a 1,25(OH)₂-vitamina D₃, o metabólito ativo da vitamina D₃ chamado calcitriol, é conhecido por inibir a proliferação de muitas linhas de células de câncer de várias origens *in vitro* e por retardar a progressão de vários xenoenxertos tumorais *in vivo*. O principal inconveniente relacionado ao uso desse composto é seu efeito hipercalcêmico, o que impede a aplicação de doses farmacologicamente ativas. Os efeitos tóxicos do calcitriol e de todos os

análogos da vitamina D são as consequências da hipercalcemia que leva à microcristalização de cálcio em vários tecidos, ou induzem distúrbios da contratilidade muscular. A hipercalcemia pode, assim, causar a morte prejudicando a contração do coração (parada cardíaca) ou pelo acúmulo de microcristais de cálcio nos túbulos renais (insuficiência renal). A hipercalcemia pode também causar artrite ou catarata (depósitos de microcristais nas articulações ou nas lentes oculares, respectivamente) ou fraqueza muscular (contrações prejudicadas). É, portanto, de extrema importância que um análogo da vitamina D possa ser usado em terapias sem o risco de induzir hipercalcemia.

Um grande número de análogos de calcitriol que apresentam uma dissociação clara entre efeitos antiproliferativos e calcêmicos foi relatado. Em particular, EP 0 707 566 B1 revela uma série de análogos de calcitriol tais como 14-epianálogos. Entre esses 14-epianálogos de calcitriol encontra-se o inecalcitol de fórmula:



Inecalcitol é o nome internacional não proprietário para 19-nor-9,10-seco-14 β H-colesta-5(Z),7(E)-dien-23-ino-1 α ,3 β ,25-triol-23-ina (C₂₈H₄₀O₃).

O inecalcitol é um derivado sintético de calcitriol, o metabólito ativo natural de vitamina D₃. Eelen *et al.* (Molecular Pharmacology 67, 1566-1573, 2005) e Verlinden *et al.* (Journal of Bone e Mineral Research, volume 16(4), 625-638, 2001) mostraram os efeitos antiproliferativos melhorados e calcêmicos significativamente inferiores do inecalcitol em comparação com o calcitriol. Verlinden *et al.* (Cancer Research 60(10), 2673-2679, 2000) também

relaram a atividade *in vitro* e *in vivo* do inecalcitol na inibição do crescimento das células humanas de câncer de mama. Esse perfil posicionou o inecalcitol como um candidato a fármaco eficaz, inicialmente para o tratamento do câncer.

Considerando o efeito hipercalcêmico da vitamina D e seus
5 análogos, tem sido uma prática comum administrar doses baixas desses compostos, ou uma frequência de administração inferior a uma vez por dia. Como resultado, a vitamina D ou seus análogos são administrados em doses geralmente muito inferiores a 200 µg/dia e muitas vezes em dias alternados ou uma vez por semana. Em particular, a dose aprovada de calcitriol para a
10 deficiência de vitamina D é 0,25 ou 0,5 µg/dia e a dose testada para o calcitriol no teste clínico de câncer foi 45 µg/paciente uma vez por semana; no caso do seocalcitol, a dose testada em testes clínicos de câncer foi 10 µg/dia/paciente; para o eocalcitol em testes clínicos para a hiperplasia benigna da próstata, a dose testada foi 150 µg/dia/paciente; para o tratamento da hipersecreção de
15 paratormona (hiperparatireodismo), o paricalcitol é aprovado a uma dosagem máxima de 2 µg/dia ou 4 µg em dias alternados e o doxercalciferol a uma dosagem máxima 3,5 µg/dia ou 20 µg em dias alternados.

É, portanto, desejável fornecer derivados de vitamina D que sejam menos tóxicos e que possam, portanto, ser administrados em doses ativas
20 farmacologicamente elevadas.

EP 0 707 566 B1 simplesmente menciona uma dose de análogo de vitamina D de 0,1 a 500 µg/g em relação ao peso da formulação tópica a ser aplicada sobre a pele para tratar a psoríase. Verlinden *et al* (Cancer Research, supra) simplesmente mencionaram uma dose de inecalcitol de 80 µg/kg em
25 dias alternados para administração em camundongos e nada dizem a respeito da administração em pacientes humanos.

Além disso, a fim de alcançar o efeito terapêutico que seja o mais elevado possível a partir do efeito terapêutico, é desejável aumentar as doses

administradas, sem induzir efeitos colaterais, tais como a hipercalcemia com todas as consequências deletérias descritas acima.

Foi descoberto de modo surpreendente que o inecalcitol é desprovido de efeito hipercalcêmico em doses geralmente consideradas como sendo excessivamente tóxicas para todos os outros análogos conhecidos de vitamina D.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se assim a um método para tratar e/ou prevenir reumatismo, osteoporose, osteomalácia, psoríase, doenças autoimunes tais como esclerose múltipla ou diabetes de tipo I, hiperparatireodismo, hiperplasia benigna da próstata, qualquer tipo de câncer ou qualquer doença associada com a vitamina D, em particular câncer, que compreende a administração de inecalcitol em doses compreendidas entre 1 mg e 100 mg em um paciente humano ou animal que dele necessita.

A presente invenção refere-se também ao inecalcitol para uso para tratar e/ou prevenir reumatismo, osteoporose, osteomalácia, psoríase, doenças autoimunes tais como esclerose múltipla ou diabetes do tipo I, hiperparatireodismo, hiperplasia benigna da próstata, qualquer tipo de câncer ou qualquer doença associada com a vitamina D, em particular câncer, para administração em doses compreendidas entre 1 mg e 100 mg em um paciente humano ou animal que dele necessita.

A referida dose de administração está de preferência compreendida entre 1,5 mg e 20 mg.

De acordo com um modo de realização preferido, o método da presente invenção compreende administrar inecalcitol em doses compreendidas entre 1,5 mg e 20 mg para o tratamento e/ou prevenção dos distúrbios acima, em particular qualquer tipo de câncer, sem induzir calcemia aumentada no paciente tratado.

De acordo com outro modo de realização, o método da presente invenção pode compreender a administração das referidas doses de inecalcitol, a uma frequência compreendida entre de três em três dias até três vezes por dia, tais como de três em três dias, em dias alternados (qod), uma vez por dia (qd), duas vezes por dia (bid) ou três vezes por dia (tid). De preferência, a administração pode ser feita em dias alternados, uma vez por dia ou duas vezes por dia.

De acordo com outro modo de realização, o método da presente invenção compreende também a administração de um ou mais ingredientes ativos, escolhidos entre os agentes antiosteoporóticos, os agentes imunomodulatórios, os agentes anti-inflamatórios, os agentes antipsoriáticos, os agentes anti-hormonais, os agentes antiproliferativos ou os agentes anticâncer.

De preferência, o referido agente anticâncer é escolhido entre os derivados taxoides, em particular paclitaxel ou docetaxel, ou um derivado de platina em particular carboplatina, oxaliplatin ou satraplatina. A referida administração pode ser simultânea, separada ou sequencial com a administração do inecalcitol.

De acordo com outro modo de realização, o método da presente invenção destina-se a tratar várias formas de cânceres, incluindo tumores ou leucemias. Cânceres de mama, próstata, pulmão, colo, bexiga, cérebro, estômago, rim, fígado, ovário, boca, pele, intestino, cânceres uterino, da cabeça e pescoço, da garganta e do sangue estão incluídos aqui, em particular o câncer de próstata.

De acordo com outro modo de realização, o método da presente invenção destina-se a tratar distúrbios hiperproliferativos não cancerosos da pele, em particular a psoríase, por administração de inecalcitol em dose elevado, sozinho ou em combinação com tratamentos sistêmicos orais ou

parenterais da psoríase existentes no mercado ou em desenvolvimento, tais como acitretina e retinoides em geral, ciclosporina, voclosporina, sirolimus, tacrolimus, metotrexato e imunossupressores ou imunomoduladores em geral, alefacept, etanercept, infliximabe adalimumabe, certolizumab, golimumab e
 5 terapêuticas com o anti-Fator de necrose tumoral alfa em geral, terapêuticas com ustekinumab, briakinumab e anti-interleucinas em geral, apremilast, inibidores da MAP Kinase, agonistas de adenosina A3 e similares (Melnikova, Nature reviews drug discovery 2009, 8, 767-768).

De acordo com outro modo de realização, o método da presente
 10 invenção é para tratar os sintomas, prevenir recaídas ou prolongar remissões da esclerose múltipla, por administração de inecalcitol em dose elevada, sozinho ou em combinação com tratamentos sistêmicos orais ou parentais da esclerose múltipla existentes no mercado ou em desenvolvimento, tais como os interferons alfa e beta e suas diversas isoformas, mitoxantrona, laquinimod,
 15 fingolimod e imunossupressores ou imunomoduladores em geral, natalizumab, daclizumab, copaxona, cladribina, teriflunomida e similares.

O inecalcitol pode ser administrado de preferência por via oral.

De acordo com outro objeto, a presente invenção refere-se igualmente aos métodos de tratamento supramencionados que compreendem
 20 a administração de inecalcitol com um veículo ou excipiente farmacologicamente aceitável a um paciente que dele necessita.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Quando usado aqui, o inecalcitol refere-se ao inecalcitol ou seus sais farmacologicamente aceitáveis.

25 A identificação dos sujeitos que precisam de tratamento das doenças e afecções aqui descritas é perfeitamente compatível com a habilidade e o conhecimento do técnico no assunto. Um técnico no assunto pode identificar prontamente, por meio de testes clínicos, exame físico, testes

genéticos e história médica/familiar os sujeitos que precisam de tal tratamento.

Uma quantidade terapeuticamente eficaz pode ser prontamente determinada pelo médico diagnosticador encarregado, tal como um técnico no assunto, pelo uso de técnicas convencionais e pela observação dos resultados obtidos em condições análogas. Para a determinação da quantidade terapeuticamente eficaz, uma série de fatores é considerada pelo diagnosticador encarregado, incluindo sem, porém se limitar: a aparência do sujeito; seu tamanho, idade e saúde geral; a doença específica envolvida; o grau de envolvimento ou a gravidade da doença; a resposta do sujeito individual; o composto particular administrado; o modo de administração; a biodisponibilidade característica da preparação administrada; o regime de dose escolhido; o uso de medicação concomitante; e outras circunstâncias importantes.

A quantidade de inecalcitol, que é necessária para obter o efeito biológico desejado, vai variar em função de uma série de fatores, incluindo a dosagem de fármaco a ser administrada, o tipo de doença, o estado da doença do paciente e a via de administração.

"Farmaceuticamente" ou "farmaceuticamente aceitável" refere-se a entidades moleculares e composições que não produzem uma reação adversa, alérgica ou outras reações desfavoráveis quando administradas em um animal, ou um ser humano, quando for apropriado.

Tal como utilizado aqui "veículo farmaceuticamente aceitável" compreende quaisquer diluentes, adjuvantes, excipientes, ou veículos. O uso de tais veículos para substâncias ativas farmacêuticas é também bem conhecido na arte.

No contexto da presente invenção, o termo "tratar" ou "tratamento", tal como utilizado aqui, significa reverter, aliviar, inibir a evolução de, ou prevenir o distúrbio ou afecção ao qual esse termo se aplica, ou um ou

mais sintomas de tal distúrbio ou afecção.

"Quantidade terapeuticamente eficaz" significa uma quantidade de um composto/medicamento de acordo com a presente invenção eficaz em produzir o efeito terapêutico desejado.

5 De acordo com a presente invenção, o termo "paciente", ou "paciente que dele necessita", designa um mamífero humano ou não-humano afetado ou propenso a ser afetado por reumatismo, osteoporose, osteomalácia, psoríase, doenças autoimunes tais como esclerose múltipla ou diabetes de tipo I, hiperparatireodismo, hiperplasia benigna da próstata, qualquer tipo de câncer
10 ou qualquer doença associada com a vitamina D. De preferência, o paciente é um ser humano.

Em termos gerais, a dosagem preferida da dose a ser administrada vai provavelmente depender de variáveis tais como o tipo e a extensão da evolução da doença ou distúrbio, do estado de saúde geral do
15 paciente particular, da eficácia biológica relativa do composto escolhida e da formulação do composto excipiente e de sua via administração e será geralmente superior a 1 mg/dia por paciente.

O Inecalcitol é suscetível de ser administrado em formas de dosagem unitária, em que o termo "dose unitária" em que uma dose única que
20 é suscetível de ser administrada em um paciente e que pode ser prontamente manuseada e embalada, permanecendo como uma dose unitária física e quimicamente estável que compreende tanto o composto ativo em si, ou como uma composição farmacêuticamente aceitável.

O inecalcitol pode ser formulado em composições farmacêuticas
25 por mistura com um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

As composições podem ser administradas de modo apropriado em forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por qualquer um dos métodos bem conhecidos na arte farmacêutica, por exemplo, tal como descrito

em *Remington: The Science e Practice of Pharmacy*, 20th ed.; Gennaro, A. R., Ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2000. As doses unitárias usuais para administração oral dos análogos de vitamina D são cápsulas gelatinosas moles que contêm triglicerídeos de cadeia média a partir de óleo de coco fracionado, em que o composto é dissolvido tal como, por exemplo, calcitriol, doxercalciferol ou paricalcitol.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A Figura 1 ilustra concentrações plasmáticas médias vs. tempo, obtidas durante um estudo de toxicologia de 9 meses com inecalcitol administrado oralmente uma vez por dia realizado em macacos machos adultos.

Figura 2 ilustra concentrações plasmáticas médias vs. tempo, obtidas durante um estudo de toxicologia de 2 semanas com inecalcitol administrado oralmente duas vezes por dia realizado em macacos adultos juvenis.

A Figura 3 ilustra os perfis farmacocinéticos médios obtidos com 300, 600 e 1000 µg de inecalcitol administrado oralmente em pacientes humanos.

A Figura 4 ilustra os perfis farmacocinéticos médios obtidos com 2 e 4 mg de inecalcitol administrado oralmente em pacientes humanos.

EXEMPLOS

Os exemplos a seguir são dados como ilustrações representativas não limitativas da presente invenção.

EXEMPLO 1

ESTUDO TOXICOLÓGICO E TOXICOCINÉTICO DE 9 MESES COM INECALCITOL

ADMINISTRADO ORALMENTE UMA VEZ POR DIA EM MACACOS

Durante um estudo toxicológico de 9 meses em macacos *Cynomolgus* adultos por administração oral diária de inecalcitol, não foram

observados hipercalcemia nem efeitos tóxicos, mesmo na dose mais elevada testada de 1,8 miligramas (mg) por dia por macaco, apesar exposição de pico consistentemente elevada para o inecalcitol no sangue. Na figura 1, as concentrações plasmáticas médias de inecalcitol são plotadas vs. tempo no primeiro dia do estudo e próximo a seu fim, no dia 272. Os perfis toxicocinéticos médios podem ser quase sobrepostos, com um pico médio de aproximadamente 1,2 ng/ml obtido 15 minutos após a ingestão oral e um desaparecimento consistente da circulação dentro de 4 horas. Doses mais elevadas, não testadas no estudo, podem também ser desprovidas de hipercalcemia e de efeitos tóxicos uma vez que a dose máxima tolerada não foi atingida. Na tabela a seguir, os níveis de cálcio no plasma (em mmols/L, $m \pm$ s.e.m.) em diferentes pontos de tempo durante o estudo não mostraram qualquer diferença entre os macacos do grupo de controle e os macacos tratados.

Dia do Estudo	Dia -12	Dia 85	Dia 175	Dia 268
Controles (n = 6)	2,48 $\pm$ 0,02	2,59 $\pm$ 0,06	2,46 $\pm$ 0,05	2,53 $\pm$ 0,03
Tratados (n = 6)	2,54 $\pm$ 0,11	2,53 $\pm$ 0,03	2,49 $\pm$ 0,05	2,51 $\pm$ 0,05

EXEMPLO 2

ESTUDO TOXICOLÓGICO E TOXICOCINÉTICO DE 2 SEMANAS COM INECALCITOL

ADMINISTRADO ORALMENTE DUAS VEZES POR DIA EM MACACOS

Durante um estudo toxicológico de 2 semanas em macacos *Cynomolgus* adultos por administração oral diária de inecalcitol, não foram observados hipercalcemia nem efeitos tóxicos, mesmo na dose mais elevada testada de 2 x 1,6 miligrama (mg) por dia, apesar de uma exposição muito frequente muito prolongada a níveis muito elevados de inecalcitriol no plasma. Na figura 2, as concentrações plasmáticas médias de inecalcitol são plotadas vs. tempo no primeiro dia de tratamento com duas administrações sucessivas de inecalcitol por volta das 8 da manhã e 7 horas da tarde, ou seja, cerca de 11

horas de diferenças. Dois picos praticamente idênticos foram observados atingindo 2,75 ng/ml e 2,50 ng/ml respectivamente. Em ambos os casos, os níveis de inecalcitriol voltaram aos níveis basais dentro de 4 horas. Na tabela a seguir, os níveis de cálcio no plasma (in mmols/L, média $\pm$ s.e.m.) foram monitorados nos mesmos 4 animais durante duas semanas antes e por duas semanas durante o período de tratamento. Não foram observadas alterações significativas de cálcio no plasma.

Dia do Estudo	Dia -13	Dia -6	Dia 7	Dia 13
Ca no Plasma	2,66 $\pm$ 0,08	2,61 $\pm$ 0,06	2,68 $\pm$ 0,15	2,76 $\pm$ 0,12

EXEMPLO 3

ESTUDO DE DETERMINAÇÃO DA DOSE E DE TOLERÂNCIA CLÍNICA DO INECALCITOL EM

COMBINAÇÃO COM UM REGIME DE DOCETAXEL-PREDNISONA EM PACIENTES COM

CÂNCER DE PRÓSTATA REFRATÁRIOS À HORMONOTERAPIA (HRPC)

3.1 MÉTODOS

Dosagens orais crescentes de inecalcitol foram combinadas em quimioterapia em pacientes com HRPC virgens de tratamento. A segurança foi avaliada em grupos de 3-6 pacientes que receberam inecalcitol em dias alternados (qod) ou diariamente (qd) em um ciclo de 21 dias em combinação com docetaxel intravenoso (75mg/m² q3w) e prednisona oral (5 mg bid). Os pacientes (pts) receberam até seis ciclos salvo toxicidade inaceitável ou evolução da doença. O parâmetro primário a toxicidade limitante de dose (DLT) definida como hipercalcemia de grau 3 no primeiro ciclo. A calcemia, a creatininemia e contagens sanguíneas completas foram avaliadas semanalmente; bioquímica, eletrocardiograma e antígeno específico da próstata (PSA) de 3 em 3 semanas. O parâmetro de eficácia final foi ao PSA definida como um declínio $\geq 30\%$ dentro de um período de 3 meses.

O inecalcitol foi administrado nos pacientes em cápsulas gelatinosas moles de diferentes tamanhos, formas e potências dependendo do

nível de dose estudado: uma, duas ou quatro cápsulas de 40 µg (tamanho 11, forma oblonga) por administração de 40, 80 ou 160 µg/dia, respectivamente; três ou seis cápsulas de 100 µg (tamanho 4, forma redonda) para administração de 300 ou 600 µg/dia, respectivamente; cinco cápsulas de 200 µg (tamanho 7.5, forma oval) para administração de 1.000 µg/dia; cinco cápsulas de 400 µg (tamanho 14, forma oblonga) para administração de 2 mg/dia e quatro cápsulas de 1 mg (tamanho 14, forma oblonga) para administração de 4 mg/dia. Em todas as cápsulas, o inecalcitol estava presente no conteúdo de preenchimento como uma solução em triglicerídeos de cadeia média a partir de óleo de coco fracionada em diferentes concentrações dependendo da potência das cápsulas.

3.2 RESULTADOS CLÍNICOS

Oito níveis de dose: 40 µg (qd), 80 µg (qod,qd), 160 µg (qod,qd), 300 µg (qod,qd), 600 µg (qod,qd), 1.000 µg (qod,qd), 2 mg (qd) e 4 mg (qd) foram avaliados; 50 pacientes foram tratados; 47 pacientes completaram 6 ciclos. A idade média foi de 71 anos [faixa, 49-87], mediana do escore de Gleason (Gs) 7 e mediana do PSA 35,7 ng/mL [faixa, 0.9-962.4]. Não foi relatado nenhum caso de calcemia aumentada. Os eventos mais adversos (AE) foram G1-2, astenia (22 pacientes), constipação (15 pacientes), diarreia (13 pacientes). Os AEs (eventos adversos) G3-4 foram neutropenia (36 pacientes) linfopenia (12 pacientes), astenia (3 pacientes), arritmia (2 pacientes), deterioração da saúde geral (3 pacientes) e diarreia (1 paciente). Todos esses AEs foram relacionados com o docetaxel e nenhum com o inecalcitol. Dos 42 pacientes que foram avaliados para a resposta ao PSA durante o período de 3 meses de tratamento, 35 (83%) mostram um declínio de PSA de mais de 30%.

3.3. FARMACOCINÉTICA DO INECALCITOL EM PACIENTES COM HRPC

A administração oral do inecalcitol em doses de 300 µg (qod,qd), 600 µg (qod,qd), 1000 µg (qod,qd), 2 mg (qd) ou 4 mg (qd) em pacientes

humanos com câncer de próstata resistentes à hormonoterapia não induzem qualquer hipercalcemia ou efeito tóxico. A figura 3 mostra os perfis farmacocinéticos médios obtidos nos 3 primeiros níveis de 300, 600 e 1000 µg. O inecalcitol foi testado como por cromatografia líquida seguida por espectometria de massa em tandem (LC/MS/MS). A 300 µg, os valores de pico
5 mal são detectáveis acima do limite inferior de quantificação obtido pelo método LC/MS/MS, isto é, 10 pg/ml (0,01 ng/ml). A 600 µg e 1000 µg, os valores médios de pico atingiram em torno de 35 e 45 pg/ml (0,035 e 0,045 ng/ml) a 90 e 45 minutos, respectivamente. A Figura 4 mostra os perfis
10 farmacocinéticos médios com 2 mg e 4 mg de inecalcitol; os valores médios de pico atingiram em torno de 70 e 260 pg/ml (0,07 e 0,26 ng/ml) a 90 e 45 minutos respectivamente. Nos quatro perfis farmacocinéticos obtidos entre 600 µg e 4 mg, o desaparecimento do inecalcitol foi regular com uma meia-vida aproximada compreendida entre 1 e 1,5 horas.

REIVINDICAÇÕES

1. USO DE INECALCITOL, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para tratar e/ou prevenir reumatismo, osteoporose, osteomalácia, psoríase, doenças autoimunes tais como esclerose múltipla ou diabetes de tipo I, hiperparatireodismo, hiperplasia benigna da próstata, qualquer tipo de câncer ou qualquer doença associada com a vitamina D, sendo que o inecalcitol está presente entre 1 mg e 100 mg.
2. USO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o inecalcitol está presente entre 1,5 mg e 20 mg.
3. USO, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato do medicamento não induzir simultaneamente calcemia aumentada no paciente tratado.
4. USO, de acordo uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizado pelo fato de que compreende a administração das referidas doses de inecalcitol, a uma frequência escolhida entre de três em três dias, em dias alternados (qod), uma vez por dia (qd), duas vezes por dia (bid) e três vezes por dia (tid).
5. USO, de acordo uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizado pelo fato de que a administração é realizada a uma frequência escolhida entre em dias alternados, uma vez por dia e duas vezes por dia.
6. USO, de acordo uma das reivindicações de 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o medicamento também compreende outros ingredientes ativos escolhidos entre agentes antiosteoporóticos, agentes imunomodulatórios, agentes anti-inflamatórios, agentes antipsoríaticos, agentes anti-hormonais, agentes antiproliferativos e agentes anticâncer.
7. USO, de acordo uma das reivindicações de 1 a 6, caracterizado pelo fato de que a referida outra(s) administração(ões) é (são) simultânea(s), separada(s) ou sequencial(ais) com a de inecalcitol.

8. USO, de acordo uma das reivindicações de 1 a 7 caracterizado pelo fato ser para tratar cânceres, tumores ou leucemia.

9. USO, de acordo uma das reivindicações de 1 a 8 caracterizado pelo fato do medicamento ser oral.

5 10. USO, de acordo uma das reivindicações de 1 a 9, caracterizado pelo fato ser para tratar psoríase.

11. USO, de acordo uma das reivindicações de 1 a 10, caracterizado pelo fato ser para tratar esclerose múltipla.

10 12. USO, de acordo uma das reivindicações de 1 a 11, caracterizado pelo fato ser para tratar hiperparatireodismo.

13. USO, de acordo uma das reivindicações de 1 a 12, caracterizado pelo fato ser para tratar hiperplasia benigna da próstata.

Farmacocinética do inecalcitriol em macacos machos tratados
oralmente com 1,8 mg durante 272 dias

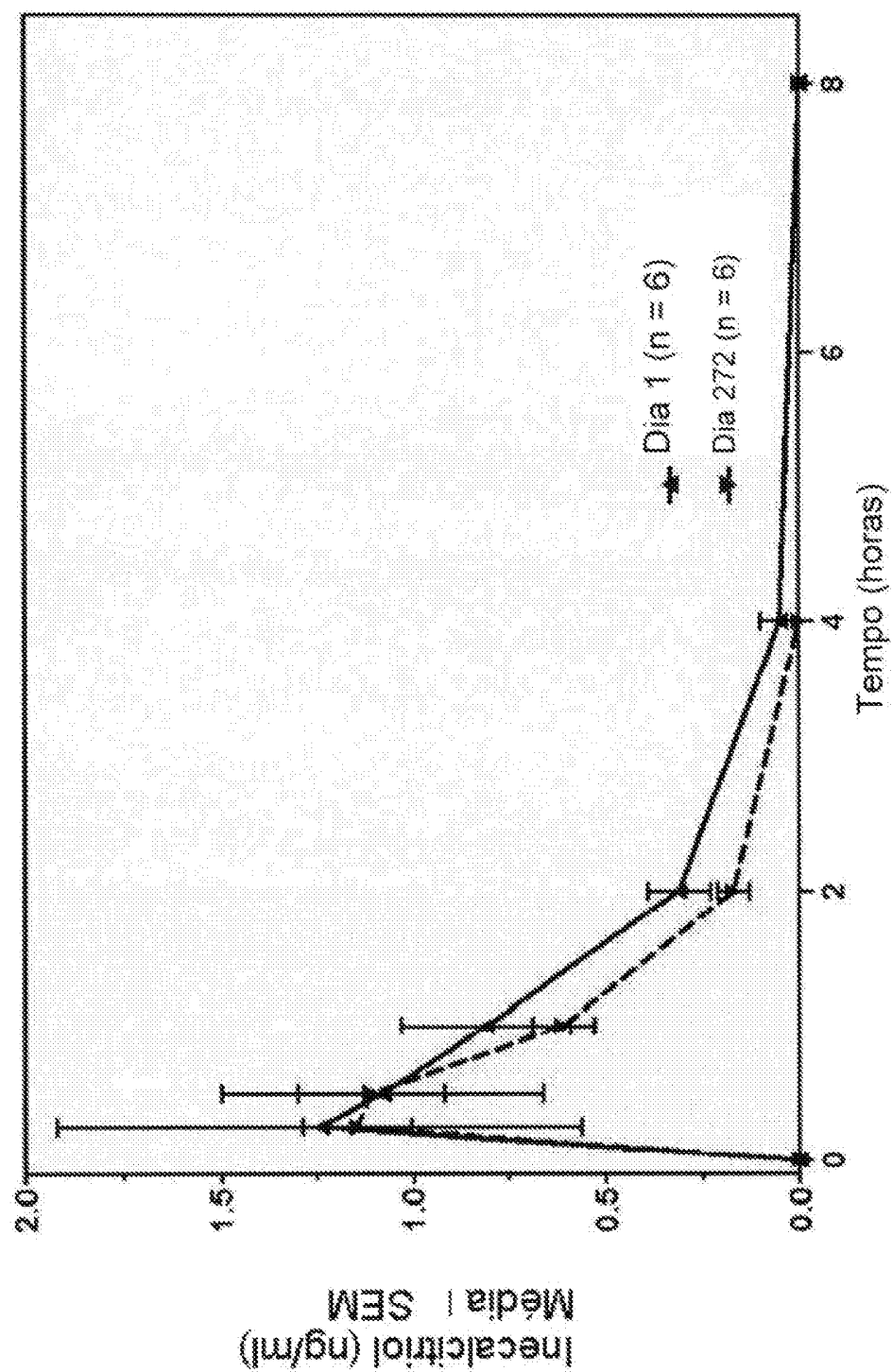


Fig.1

Farmacocinética do inecalcitriol em 4 macacos machos tratados oralmente com 2 x 1,6 mg duas vezes ao dia durante 2 semanas

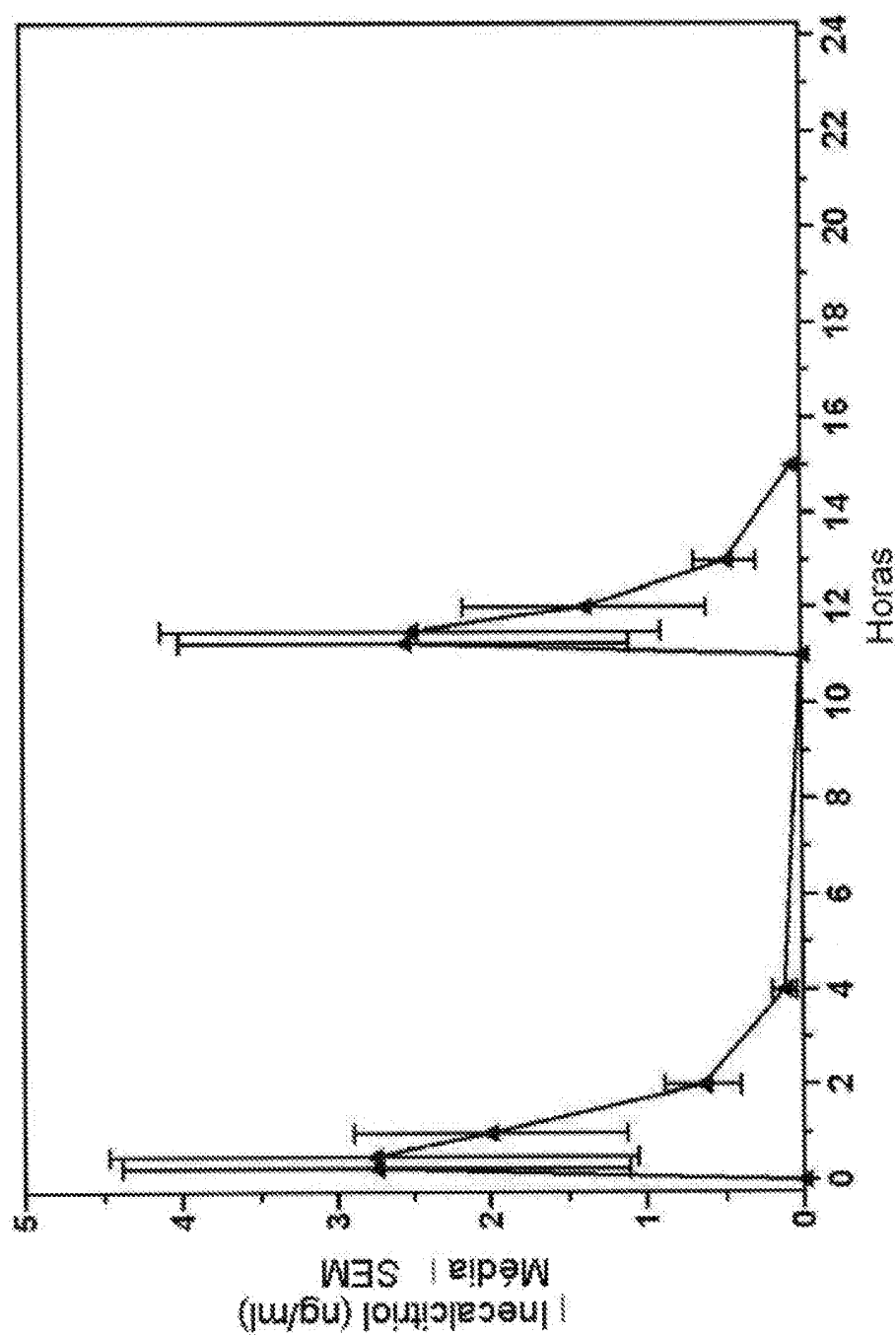


Fig.2

Farmacocinética do inecalcitriol oral em pacientes com câncer de
próstata refratários à hormonoterapia

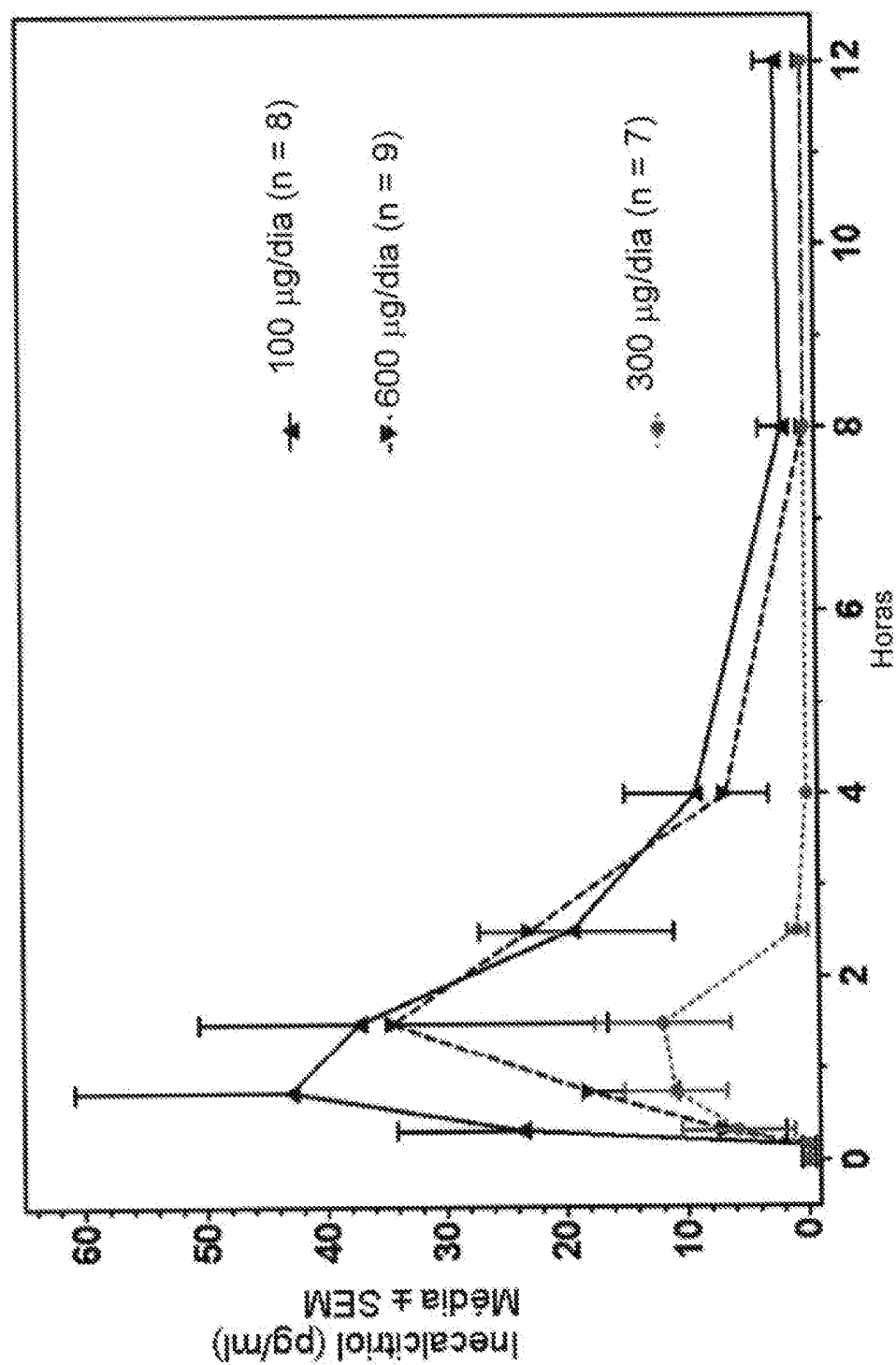


Fig.3

Farmacocinética do inecalcitríol oral em pacientes com câncer de
próstata refratários à hormonoterapia

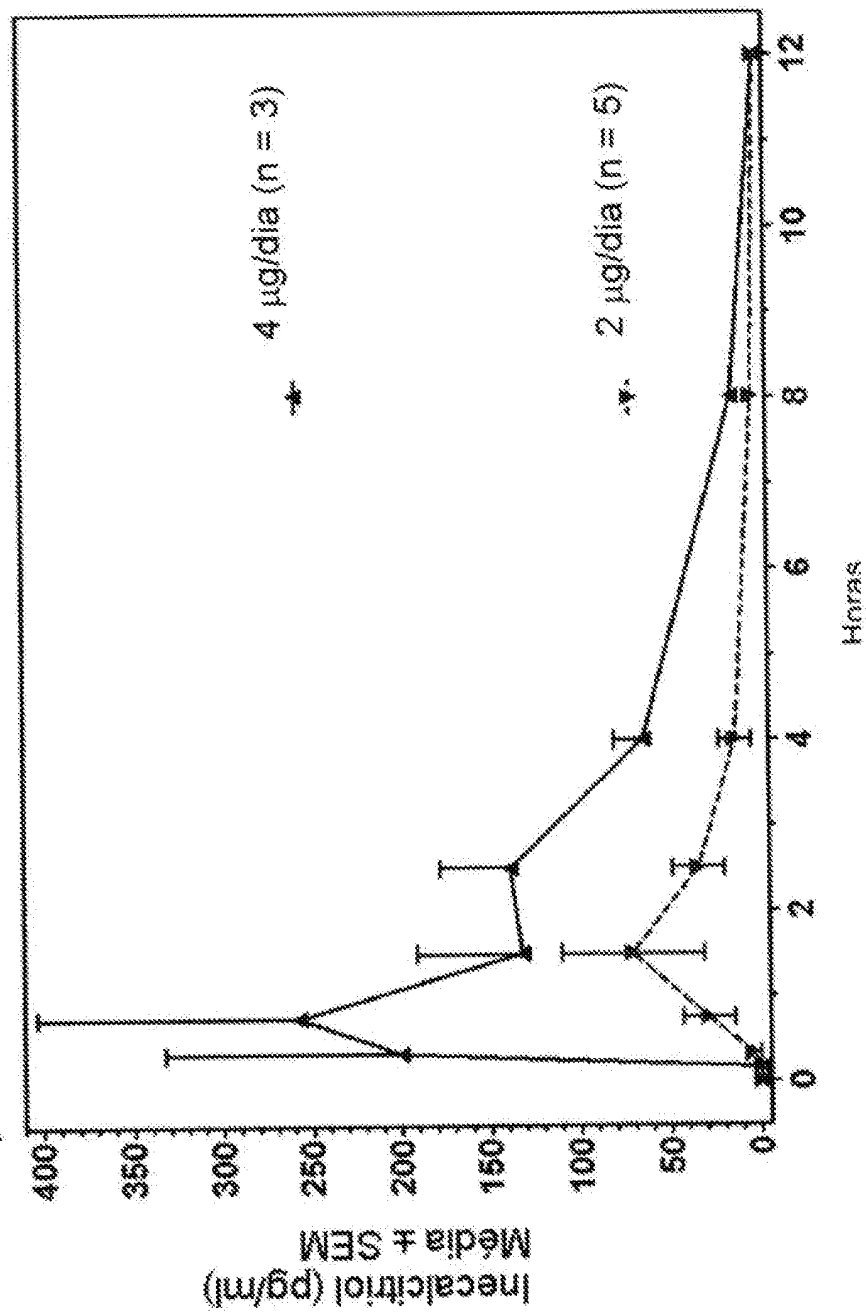


Fig.4

RESUMO

"USO DE INECALCITOL"

A presente invenção refere-se, portanto, a um método para tratar e/ou prevenir o reumatismo, a osteoporose, a osteomalácia, a psoríase, as
5 doenças autoimunes tais como a esclerose múltipla ou a diabetes de tipo I, a hiperparatireodismo, a hiperplasia benigna da próstata, qualquer tipo de câncer ou qualquer doença significativa relacionada com a vitamina D que compreende a administração de inecalcitol em doses compreendidas entre 1 mg/dia e 100 mg/dia em um paciente humano que dele necessite.