DESCRIÇÃO

DA

PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 100 759

REQUERENTE: WARNER-LAMBERT COMPANY, norte-americana, estabelecida em 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, Estados Unidos da América

EPÍGRAFE: "COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS PARA O TRATAMENTO DO SINDROMA PREMENSTRUAL CONTENDO UM INIBIDOR DO ENZIMA CONVERSOR DA ANGIOTENSINA"

INVENTORES: Anthony Salvator DePadova

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.

Estados Unidos da América, 05 de Agosto de 1991, sob o número de série 740,557

Descrição da patente de invenção de WARNER-LAMBERT COMPANY, norte-americana, industrial e comercial, estabelecida em 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, Estados Unidos da América (inventores: Anthony Salvator DePadova, residente nos Estados Unidos da América), para "COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS PARA O TRATAMENTO DO SINDRÓMA PREMESTRUAL CONTENDO UM INIBIDOR DO ENZIMA CONVERSOR DA ANGIOTENSINA"

Descrição

Antecedentes da invenção

A presente invenção refere-se a um método para o tratamento do sindroma pré-menstrual (SPM) ou sintomas daí resultantes através da administração de uma quantidade eficaz de um inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA).

O sindroma pré-menstrual é uma combinação de sintomas físicos e psicológicos que vulgarmente

GSP

ocorrem na fase luteal do ciclo e que desaparecem com o advento da menstruação e que são de uma gravidade suficiente de modo a interferir com as relações inter-pessoais ou com as actividades sociais. Esses sintomas psicológicos englobam a depressão, a irritabilidade, a tensão, a hostilidade e fadiga. Os sintomas fisicos englobam o aumento de volume das mamas e o seu amolecimento indisposição abdominal e diversos graus de edema das extremidades.

Também é vulgar o apetite acrescido com propensão para os alimentos doces ou salgados. Na sua forma mais grave a SPM pode estar associada a variações de personalidade, irracionalidade, hostilidade, agressão física e psicose franca. Os sintomas da SPM ocorrem em aproximadamente 70% das mulheres do grupo etário reprodutivo e cerca de 5 a 10% das mulheres apresentam algum grau de incapacidade mental ou física temporária devido a esse problema.

Foram já sugeridas diversas etiologias e terapias para a SPM mas até ao presente não existem provas convincentes que suportem qualquer teoria particular. Foram efectuadas avaliações dos níveis de estrogéneo ou progesterona, da sua eliminação ou das proporções dessas hormonas durante as diferentes fases do ciclo sem quaisquer resultados conclusivos.

O hipotalamo é um centro de controlo essencial de funções características do sistema nervoso central (SNC) e do periférico. Contém receptores e neurotransmissores da angiotensina II e opióides. A cognição e o comportamento possuem interligações hipotalâmicas. A hipótese de que a angiotensina é um mediador fundamental na SPM é sugerida pela sua intensa presença no hipotálamo e pela sua interacção com mediadores bioquímicos e hormonais periféricos que podem evocar a sintomatologia da SPM.



Por exemplo, a angiotensina II circulante pode actuar sobre os órgãos subfornical que é uma área ligada ao hipotálamo e situada no exterior da barreira sangue-cérebro, aumentando a actividade neuronal nesses núcleos. Demonstrou-se que esta actividade acrescida aumenta os níveis circulantes de oxitocina e de vasopressina. Os receptores da angiotensina II estão também implicados na literatura de HLGn e HL. Por outro lado. a angiotensina II aumenta a função norodrenérgica periférica e a angiotensina administrada intraventricularmente aumenta a actividade simpática eferente, com libertação de epinefrina, norepinefrina, HACT (hormona adrenocorticotrópica) prolactina e vasopressina na circulação.

Os diversos componentes do sistema renina/angiotensina foram localizados no SNC conforme se descreve a seguir:

Enzima Conversora

Esta enzima foi localizada em diversos vasos sanguíneos cerebrais (plexo coróide. ependimo, órgão subfornical (OSF), órgão vasculoso da lâmina terminal (DVLT) núcleos neurossecretores do hipotálamo, eminência mediana e pituitária posterior. Verificou-se que existia tanto nas sinapses como nos corpos celulares neuronais.

Receptores da angiotensina II

As partes do cérebro nas quais foram identificados receptores)espécies de mamífero) são a zona média cerebral, o talamo, o hipotalamo. o tronco cerebral (nucleas tractus solitarius) (NTS), o núcleo motor dorsal do vagus, a glândula pineal, SFO, OVLT e a pituitária anterior.

Os receptores da angiotensina II nessas áreas do cérebro e os efeitos produzidos pela estimulação

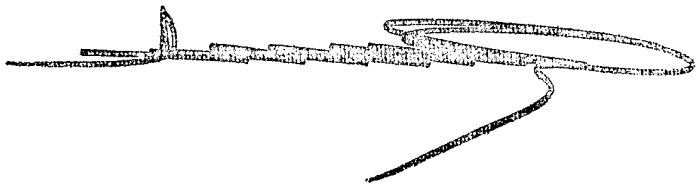
de angiotensina II podem originar a sintomatologia da SPM. Os efeitos atribuidos a essa área são comportamentais, endócrinos e cardiovasculares. Esses efeitos englobam a libertação hormonal a partir da pituitária anterior, as respostas pressoras e o comportamento associado à ingestão de água. A angiotensina II central inibe também a libertação da renina a partir das células justaglomerulares do rim.

Existem muitos estudos que pormenorizam os efeitos comportamentais da angiotensina II nos animais. A memória e a aprendizagem são perturbadas num paradigma de rejeição passiva. Além disso existem modificações na vaidade e no comportamento exploratório, havendo também um aumento do limiar de convulsão. Contudo existe alguma dificuldade em imputar comportamentos complexos tais como a vaidade ou a ingestão de líquidos a um mediador tal como a angiotensina II uma vez que é bastante numerosa a quantidade de circuitos programados existentes no cérebro e suas interacções.

Diversos estudos efectuados com pacientes utilizando inibidores da enzima conversora demonstraram a existência de efeitos sobre o humor, sobre a atenção e sobre o sstado da vigília. Isto deve-se a uma interacção postulada com receptores opióides no SNC e ainda parcialmente ao facto de a conversão dos inibidores da enzima inibir também a encefalinase a qual aumenta a actividade do receptor opióide.

Os factos descritos antes sugerem que a angiotensina II ou os seus receptores podem eventualmente produzir alguns dos sintomas cognitivos e coportamentos da SPM.

Tal como referido, a estimulação da angiotensina está implicada na libertação da HL e da HEF



provavelmente através da activação dos nervos noradrenérgicos, a qual liberta a HRGn. Admite-se que a libertação pulsátil da HL precipita a instabilidade vasomotora e um fenómeno conhecido pela designação de "rubores". Demonstrou-se também que os níveis de angiotensina II circulante variam com o ciclo menstrual aumentando durante a fase luteal.

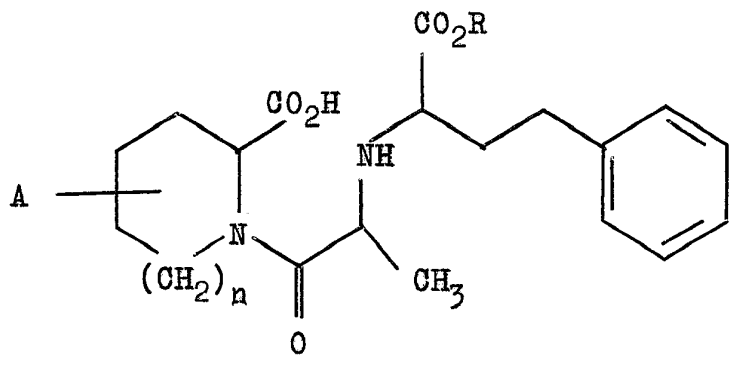
Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) interveem na sequência renina ⟶ angiotensina I ⟶ angiotensina II reduzindo consequentemente ou eliminando a formação da substância pressora angiotensina II. O antagon ista da angiotensina II também pode eliminar os efeitos da angiotensina II circulante. Deste modo, refere-se que foi revelado que esses compostos são úteis para reduzir e para aliviar a hipertensão mas não existe qualquer referência à sua utilidade para o método de acordo com a presente invenção.

A invençao

Desta forma a presente invenção consiste num método para o tratamento da sindroma pré-menstrual numa hospedeira afectada do sexo feminino, através da administração à referida hospedeira de uma quantidade eficaz de um inibidor da enzima conversora d a a ngiotensina (ECA) sob uma forma de dosagem unitária.

Descrição pormenorizada

Os inibidores da ECA utilizáveis na presente invenção são seleccionados entre um grupo de compostos bem conhecidos descritos previamente como estando implicados na redução ou na eliminação da formação da substância angiotensina II pressora nos mamíferos. Um grupo preferencial desses compostos é constituido por aqueles que estão abrangidos pela fórmula geral I



I

na qual A não existe ou representa um anel cicloalifático fundido pentagonal, hexagonal ou octagonal ou representa um anel benzeno fundido o qual é insubstituido ou dois grupos alcoxi que possuem entre 1 e 4 átomos de carbono; o simbolo n representa 0 ou 1 e o simbolo R representa o átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo que possui entre 1 e 5 átomos de carbono. De preferência A não existe ou representa um anel cicloalifático fundido pentagonal ou hexagonal ou representa um anel benzeno fundido o qual é insubstituido ou substituido por dois grupos metoxi; o símbolo n representa 0 ou 1 e o simbolo R representa o átomo de hidrogénio ou representa o grupo etilo.

Outros inibidores valiosos da ECA são os compostos alacepril, benzapril. captopril. cilazapril. delapril, enalapril, fosinipril, indolapril, libenzapril, linânopril, pentopril, perindopril, quinoxipril, quinapril, ramipril, aspirapril ou zofenopril, seus ácidos livres correspondentes ou seus sais por adição de ácidos ou de bases farmaceuticamente aceitáveis. Considera-se especialmente valioso como inibidor da ECA o quinapril ou quinaprilato (sob a forma de ácido livre) ou um seu sal por adição de ácido ou de base farmaceuticamente aceitável,

Os compostos do tipo anterior e os métodos para a sua preparação encontram-se descritos nas

seguintes patentes Norte Americanas:

4 248, 883, 4 410 520, 4 105 776, 4 512 924, 4 385 051, 4 374 829, 4 337 201, 4 425 355, 4 473 575, 4 374 847, 4 508 729, 4 344 949, cujos conteúdos se consideram aqui incorporados por referência,

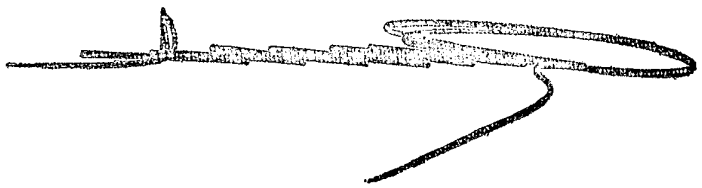
O teor total em fármaco na composição final sob a forma de uma dosagem unitária variará aproximadamente entre 1% e 70% e de preferência entre 1% e 25%.

Todas as percentagens agora especificadas são calculadas em relação ao peso tomando como base o peso da composição total salvo quando especificado de outro modo.

As doses diárias das preparações farmaceuticas da presente invenção dependem da natureza da forma de dosagem, da natureza dos fármacos e do tipo e da intensidade de qualquer interacções nas combinações de fármacos. Desta forma, as necessidades terapauticas de cada paciente e a opinião do médico assistente ditam os níveis de dosagem que devem ser utilizados.

Refere-se contudo que de um modo geral as especificações do fabricante para qualquer fármaco ou para qualquer combinação de fármacos constituem linhas de orientação para efeitos de administração. Pode efectuar-se a consulta da publicação "The Physicians Desk Reference" ou de qualquer outra publicação adequada para definir níveis de dosagem adequados.

Refere-se porém que os níveis de dosagem típicos para o quinapril e para o quinapril e para enalapril, por exemplo, variam aproximadamente entre 1 mg e 80 mg por dose. As doses diárias preferenciais de quinapril estão compreendidas entre 20 e 40 mg



As composições farmaceuticas preparadas sob a forma de dosagens unitárias contém preferencialmente aditivos e agentes estabilizadores tal como descrito na patente Norte Americana nº 4743450 cujo conteúdo se considera aqui incorporado por referência.

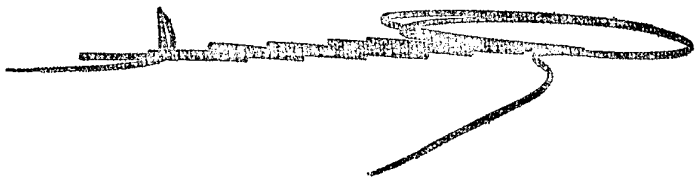
A forma final das preparações farmaceuticas pode variar bastante. Deste modo consideram-se abrangidos os comprimidos, as cápsulas, os saquinhos, ou pulverizadores, as pomadas, as composições transdermais, as formulações nasais, as composições oculares e de tipo semelhante. Considera-se preferenciais as formas administradas por via oral, isto é, os comprimidos, as drageias e as cápsulas.

É possível preparar formulações no estado sólido, semi-sólido e líquido. Todavia considera-se altamente preferenciais as formulações no estado sólido.

As formulações farmaceuticas podem ser adaptadas para proporcionar um perfil de libertação imediata, lenta ou prolongada ou qualquer combinação destes tipos. Desta forma considera-se uma formulação adaptada para proporcionar uma dosagem inicial decorridos 30 minutos seguindo-se depois uma libertação sustentada do fármaco restante durante um período compreendido entre 4 e 12 horas. São preferenciais as formulações para libertação prolongada e imediata.

Os especialistas na matéria pode introduzir diversas variações sem que haja afastamento do âmbito da presente invenção.

Exemplo A



Procedeu-se à combinação dos componentes a seguir indicados segundo o método de granulação à humidade para a preparação de comprimidos de 5 mg.

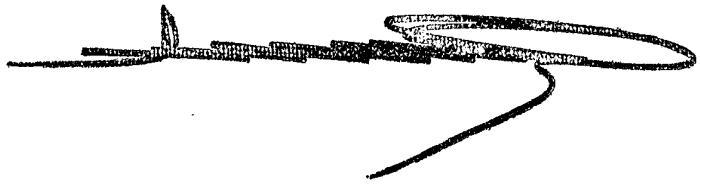
Cloridrato de quinapril	21,7 mg
Carbonato de magnésio	125,0 mg
Lactose	38,0 mg
Gelatina	10,0 mg
Poliplasdona	8,0 mg
Estearato de magnésio	20,0 mg

EXEMPLO B

Efectuou-se o processamento dos componentes a seguir indicados por um método de granulação a húmido para a preparação de comprimidos de 40 mg.

Cloridrato de quinapril	43,4 mg
Carbonato de magnésio	250,0 mg
Lactose	66,6 mg
Gelatina	20,0 mg
Poliplasdona	16,0 mg
Estearato de magnésio	40 mg

O método de tratamento da SPM é executado administrando a um hospedeiro do sexo feminino suscetível de manifestar um ciclo menstrual, de preferência a hospedeira do sexo feminino que não estejam grávidas e com idades compreendidas aproximadamente entre 18 e 45 anos, uma forma de dosagem unitária de um inibidor da ECA pelo menos uma vez por dia e continuamente ou de preferência a partir



do 16o dia do ciclo menstrual ate ao aparecimento da menstruação. A dose pode variar entre 20 e 80 mg por dia sendo de preferência de 40 mg por dia administrada preferencialmente por via oral uma vez por dia durante a pate da manhã e de preferência em 2 comprimidos de 20 mg.

Ao inibir-se a produção da angiotensina II, o iniciador da ECA reduz ou ilimina os sintomas da SPM. A responsabilidade da angiotensina II como causa da SPM pode ser postulada de modo seguinte:

O estrogéneo e a progesterona circulantes modulam a actividade de receptor da angiotensina II no SNC, no órgão subfornical, DVLT e perifericamente. A angiotensina II modula a libertação da hormona gonadotrófica inibindo os percursores opióides. Existe alguma diferença de sensibilidade das áreas do cérebro relativamente à angiotensina II circulante em pacientes com a sintroma pré-menstrual, possivelmente com facilitação ou supressão mais variável dos percursos neurais. Uma actividade c acrescida da angiotensin II pode eventualmente ser também o resultado de uma actividade acrescida da enxima conversora, produzindo consequentemente mais angiotensina II. Este facto pode ainda suprimir a actividade dos receptores devido ao facto de a enzima conversora disromper também os peptideos opióides e alterar a libertação da hormona de luteinização (HL) e a libertação de outros mediadores hormonais implicados.

Além disso, a activação dos percursos centrais da angiotensina II pode eventualmente produzir outros efeitos devido à abundância de neurónios de interligação. Outros efeitos dos percursores de angiotensina consistem em activar a libertação da HACT ou em aumentar a actividade do sistema nervoso autonómico. A actividade acrescida do sistema simpático pode produzir oss sintomas de nervosismo ou agitação ao passo que os níveiss

acrescidos de aldosterona e a activação do sistema RAA na fase luteal podem eventualmente ser responsáveis pela retenção de fluídos e por outros sintomas,

A avaliação efectuada pelo próprio paciente após a administração de um inibidor de ECA, por exemplo o quinapril durante vários ciclos demonstram a sua eficácia pela redução dos sintomas atribuidos à SPM. Além disso, a medição da frequência pulsátil da HL pode determinar os mecanismos possíveis da acção do fármaco. Por exemplo, a frequência pulsátil da HL na fase folicular do ciclo menstrual é de aproximadamente de uma pulsação em cada 60 minutos. Na fase luteal do ciclo a frequência pulsátil de HL cai para uma pulsação em cada 3 ou 12 horas. Esta diminuição da frequência pulsátil da HL é mediada por uma tonicidade peptídica opoióde endógena central acrescida (POE) conforme indicado pela capacidade do bloqueador do receptor opiato, a naloxona, para aumentar a frequência pulsatil para uma pulsação por hora. Um aumento na actividade da ECA ou na concentração hipotalâmica da angiotensina II pode reduzir também a actividade do PDE. Esta hipótese e os efeitos da inibição da ECA são avaliados medindo as respostas de um paciente com e sem inibição da ECA em pacientes com SPM. As frequências pulsáveis da HL são medidas colocando uma tubagem intravenosa na veia antecubital). Procede-se à obtenção de amostras de sangue (5 ml) em cada 15 minutos durante um período de 24 horas.

Separou-se por centrifugação a camada obtida e armazena-se à temperatura de -20°C até se proceder ao ensaio para determinação da HL em conformidade com a conhecida técnica de imunoluminescência. Determina-se a frequência pulsatil da HL recorrendo a um sistema de análise computadorizado da frequência pulsátil. A administração de uma quantidade eficaz de um inibidor da ECA, por exemplo, o quinapril, aumenta a frequência pulsátil da HL.

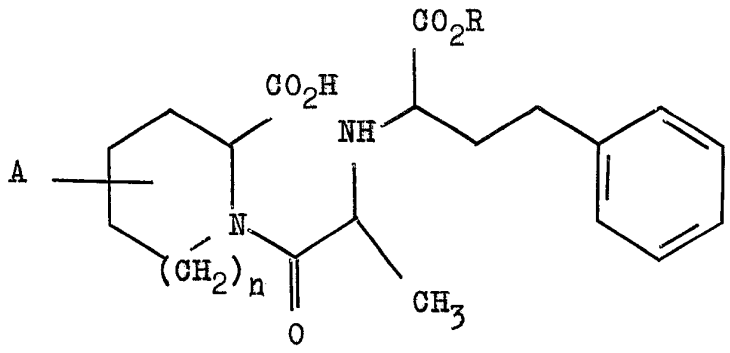
REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Composição farmaceutica para o tratamento da sindroma premenstrual em hospedeiro do sexo feminino, caracterizado por conter uma quantidade eficaz de um inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA) ou um seu sal de adição de ácidos ou bases farmaceuticamente aceitável sob a forma de uma unidade de dosagem.

- 2ª -

Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o inibidor de ECA ser um composto de fórmula geral



em que A não existe ou é um anel cicloalifático fundido pentagonal, hexagonal ou heptagonal ou é um anel benzeno fundido que é insubstituido ou substituido por um ou dois grupos alcoxi que possuem entre um e quatro átomos de carbono; o simbolo n representar zero ou um e o simbolo R representar o átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo que possui entre um e cinco átomos de carbono.

- 3ª -

Composição de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo facto de A não existir ou representar um anel pentagonal ou hexagonal ou um anel benzeno que é insubstituido ou substituido por dois grupos metóxi; o simbolo n representar zero ou um e o simbolo R representar o átomo de hidrogénio ou o grupo etilo.

- 4ª -

Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o inibidor da ECA ser seleccionado entre o grupo constituido por alacepril, benzapril, catopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, indolapril, libenzapril, lisinopril, pentopril, perindopril, quinoxipril, quinapril, ramipril, espirapril e zofenopril, e seus ácidos livres correspondentes ou seus sais por adição de ácidos ou bases farmaceuticamente aceitáveis.

- 5ª -

Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o inibidor de ECA ser o seu ácido livre ou um seu sal por adição de ácido ou base farmaceuticamente aceitável.

A requerente reivindica a prioridade do pedido norte americano apresentado em 5 de Agosto de 1991, sob o número de série 740,557.

Lisboa, 4 de Agosto de 1992

O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

R E S U M O

"COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS PARA O TRATAMENTO DO SINDROMA PREMENSTRUAL CONTENDO UM INIBIDOR DO ENZIMA CONVERSOR DA ANGIOTENSINA"

A invenção refere-se a uma composição farmaceutica para o tratamento do sindroma prémenstrual em hospedeiros do sexo feminino que compreende uma quantidade eficaz de um inibidor do enzima conversor da angiotensina (ECA) ou um seu sal de adição de ácidos ou bases farmaceuticamente aceitável sob a forma de uma unidade de dosagem sendo o inibidor do ECA nomeadamente um composto com a fórmula geral

