

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

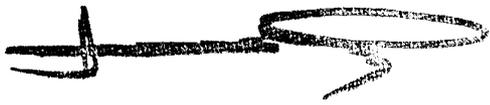
N.º 85 866

REQUERENTE: HOECHST JAPAN LIMITED, japonesa, com sede em
10-16, 8-chome, Akasaka Minato-Ku, Tokyo,
Japão.

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE AGENTES TERAPÊUTI-
COS PARA O TRATAMENTO DE ÚLCERAS PÉPTICAS CON-
TENDO 1,2,3,6-TETRAHIDRO-3-METIL-1-(5-OXOHEXIL)
-7-PROPIL-PURINA-2, 6-DIONA E SEUS DERIVADOS"

INVENTORES: Masao Sakurai, Masayoshi Goto e Toshizo Tanaka.

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883. Japão em 6 de Outubro de 1986, sob o
nº 236078/86



Memória descritiva referente à patente de invenção de HOECHST JAPAN LIMITED, japonesa, industrial e comercial, com sede em 10-16, 8-chome, Akasaka, Minato-ku, Tokyo, Japão, (inventores: Masao Sakurai, Masayoshi Goto e Toshizo Tanaka, residentes no Japão), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE AGENTES TERAPÊUTICOS PARA O TRATAMENTO DE ÚLCERAS PÉPTICAS CONTENDO 1,2,3,6-TETRAHIDRO-3-METIL-1-(5-OXOHEXIL)-7-PROPIIL-PURINA-2,6-DIONA E SEUS DERIVADOS".

MEMÓRIA DESCRITIVA

A presente invenção refere-se a produtos farmacêuticos adequados para utilização no tratamento de doenças provocadas por úlceras pépticas. A úlcera péptica é uma ulceração da membrana mucosa do estômago e/ou duodeno; a membrana mucosa é atacada pela acção do ácido clorídrico e pepsina devido à sua resistência diminuída aos factores agressivos induzido por várias causas incluindo tensões físicas e fisiológicas.

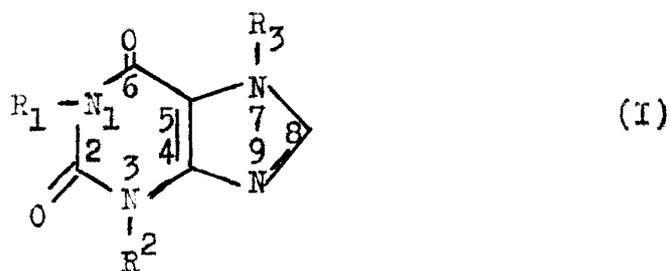
Até recentemente, utilizaram-se bicarbonato de sódio e compostos de alumínio para neutralizar o ácido gástrico como factor agressivo. Os medicamentos vulgarmente utilizados actualmente para tratar a doença da úlcera péptica incluem anticolinérgicos, agentes gastroprotectores, medicamentos que melhoram o fluxo sanguíneo da mucosa, e antagonistas dos receptores H_2 .

Administram-se os medicamentos para

úlceras pépticas durante um longo período de tempo e exige-se que tenham os efeitos adversos mínimos bem como uma elevada eficiência. Contudo, os medicamentos disponíveis não são necessariamente satisfatórios no que diz respeito à segurança e eficiência. Em adição existe outro problema associado com a utilização dos medicamentos, nomeadamente no reinício da úlcera após paragem do tratamento com medicamento. Por exemplo, os antagonistas dos receptores-H₂ são muito eficazes na melhoria de úlceras gástricas e duodenais por inibirem a secreção do ácido gástrico mas as úlceras reaparecem com elevada incidência após tratamento descontinuo com os medicamentos.

Como resultado dos estudos extensivos da requerente para procura de agentes terapêuticos superiores para o tratamento da doença de úlceras pépticas, verificou-se que a 1,2,3,6-tetrahidro-3-metil-1-(5-oxohexil)-7-propil-purina-2,6-diona (Nome Internacional recomendado: Propentofilina) e compostos relacionados possuem elevada eficácia e segurança suficiente para serem novos medicamentos adequados para utilização no tratamento da doença.

A presente invenção refere um agente terapêutico para o tratamento da doença da úlcera péptica contendo, como ingrediente activo, pelo menos um composto com a formula geral I



na qual R₁ é 4-oxopentilo ou 5-oxohexilo, R₂ é metilo ou etilo, e R₃ é alquilo C₂-C₄.

A propentofilina com a fórmula geral acima apresentada em que R₁ é 5-oxohexilo, R₂ é metilo, e R₃ é propilo é um derivado de xantina que se verificou dilatar os vasos sanguíneos cerebrais, melhorar o metabolismo energético cerebral, a deformabilidade dos glóbulos vermelhos, e o edema



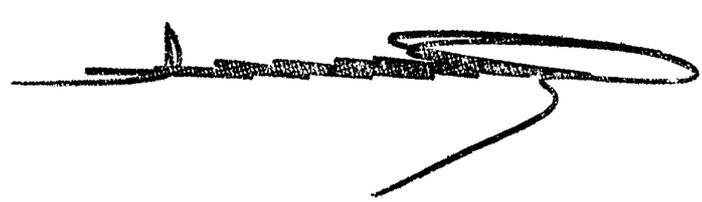
cerebral, e diminuir a viscosidade do sangue (conforme por exemplo, Patente U.S. Nº. 4 289 776). Descobrimos que em adição aos efeitos farmacológicos acima citados a propentofilina e compostos relacionados têm efeitos superiores na úlcera gástrica. A pentoxifilina, substituída por metilo na posição-7 na propentofilina, já tinha sido referida por Vorobyev e Samsonov como possuindo efeitos antiulcerinos (Ter. Ark. 57, 52-55, 1985). Contudo a sua eficácia não é suficientemente elevada para ser um medicamento promissor para o tratamento da doença das úlceras pépticas. Os compostos da invenção tal como se descreve a seguir, têm-se revelado muito mais eficazes do que a pentoxifilina e têm baixa toxicidade, indicando que são medicamentos antiúlceras eficazes produzindo baixa incidência de efeitos laterais.

As vias de administração possíveis dos compostos da presente invenção são as vias oral, intravenosa, subcutânea, intramuscular, e rectal. A dose clínica é de cerca de 300 - 900 mg/60 kg de peso corpóreo, preferivelmente cerca de 150 - 600 mg/60 kg de peso corpóreo. As formas de dosagem úteis são comprimidos, comprimidos revestidos com açúcar, pílulas, pós, grânulos, supositórios, e injeções. Os comprimidos, comprimidos revestidos com açúcar, cápsulas e grânulos são desejáveis para administração oral, as injeções para administração parenteral, e os supositórios para administração rectal.

Podem utilizar-se os compostos da presente invenção cada um como monofármaco ou como combinação ou em combinação com outros agentes para tratamento da doença de úlcera péptica incluindo antiácidos.

Para injeções, é utilizável o pó para injeções. Neste caso, dissolvem-se os compostos da presente invenção em água contendo um ou mais excipientes solúveis em água adequados como por exemplo manitol, sacarose, lactose, maltose, glicose, e frutose. Em seguida coloca-se a solução num frasco ou ampola, que se sela após liofilização do seu conteúdo.

Para administração oral, é possível utilizar uma preparação entérica revestida em adição às formas de dosagem acima referidas. Neste caso, preparam-se os compri-



midos, grânulos, ou grãos finos utilizando os seguintes aditivos como necessários: excipientes como por exemplo manitol, sacarose, lactose, maltose, amido, sílica e fosfato de cálcio; lubrificantes como por exemplo talco e estearato de magnésio; ligantes como por exemplo carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, gelatina, e goma arábica; e auxiliares desintegrantes como por exemplo carboximetilcelulose de cálcio. Em seguida, revestem-se os comprimidos, grânulos ou grânulos finos ou um ou mais bases entéricas com, se necessário, um agente corante como por exemplo dióxido de titânio. As bases para revestimento entérico incluem acetato ftalato de celulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, acetilsuccinato de hidroxipropilmetilcelulose, ftalato de álcool polivinílico, copolímeros de estireno-anidrido maleico, copolímeros de estireno-ácido maleico, copolímeros de metacrilato de metilo-ácido metacrílico, e copolímeros de acrilato de metilo-ácido metacrílico. Os grânulos ou grânulos finos revestidos entericamente são de preferência enchidos em cápsulas.

As cápsulas revestidas entericamente podem ser obtidas revestindo cápsulas produzidas por um processo convencional com uma ou mais das bases entéricas acima referidas ou produzindo cápsulas com uma base entérica isolada ou em mistura com gelatina.

Podem preparar-se supositórios da forma seguinte. Misturam-se os compostos da presente invenção homogeneamente com (a) com a base lipofílica como por exemplo manteiga de cacau ou "adeps sólidas" em várias proporções ou (b) uma base hidrofílica como por exemplo polietileno glicol ou glicerol. Coloca-se a mistura contendo os compostos da presente invenção em moldes.

A proporção em peso dos ingredientes activos de fórmula I e o respectivo veículo ou excipiente pode variar numa gama muito larga; de preferência está na gama de cerca de 1:100 a cerca de 100:1.

Os efeitos antiúlceras e o perfil toxicológico dos compostos da presente invenção foram os seguintes.

- Os compostos ensaiados são apresentados na Tabela 1. Pentoxifilina = 1,2,3,6-tetrahidro-3,7-dimetil-1-(5-oxohexil)-purina-2,6

-diona utilizando como medicamento de referência para os estudos farmacológicos.

Tabela 1 Compostos da presente invenção

Composto Nº.	R ₁	R ₂	R ₃
1	$\text{CH}_3-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{(CH}_2\text{)}_4-$	$-\text{CH}_3$	$-\text{C}_2\text{H}_5$
2*	$\text{CH}_3-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{(CH}_2\text{)}_4-$	$-\text{CH}_3$	$-\text{(CH}_2\text{)}_2-\text{CH}_3$
3	$\text{CH}_3-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{(CH}_2\text{)}_3-$	$-\text{CH}_3$	$-\text{(CH}_2\text{)}_2-\text{CH}_3$
Pentoxifilina (Referência)	$\text{CH}_3-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{(CH}_2\text{)}_4-$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$

* Propentofilina

1. Efeitos antiúlcera

1.1 Efeito protector na úlcera gástrica induzida por restrição e imersão em água em ratos

Utilizaram-se ratos macho Sprague-Damley pesando 250-300 g em grupos de 5-24. Administraram-se os compostos aos animais por via oral após jejum durante a noite. Imediatamente a seguir, sob a acção de uma anestesia ligeira com éter colocaram-se numa caixa de restrição e mergulharam-se em água a 20°C durante 6 ou 7 horas. Em seguida sacrificaram-se os animais, e separaram-se os seus estômagos, encheram-se com 4 ml de uma solução a 1% de formalina durante 10 minutos, abriram-se ao longo da curvatura maior, e examinaram-se para a determinação da presença de erosões gástricas. Mediu-se o eixo maior de cada erosão induzida na secção glandular do estômago, e definiu-se a soma dos comprimentos como o índice de úlceras. Apresentam-se os resultados obtidos nas Tabelas 2 e 3.

Tabela 2 Efeito protector na úlcera gástrica induzida pela tensão em ratos (dependente da dose)

Composto	Dose (mg/kg, po)	Nº. de animais	Índice de úlcera (mm)	Inibição (%)
Controlo (Água destilada)	0	12	37.3± 5.1	-
Composto 2	5	6	22.6±9.8	39.4
(=propento- filina)	10	6	13.3±5.4*	64.3
	25	6	9.1±3.1*	75.6

Controlo (Água destilada)	0	10	32.9±5.9	-
Pentoxi- filina	10	10	24.4±4.0	25.8
	25	10	15.8±4.1*	52.0
	50	8	5.3±1.2**	83.9

** P < 0.01, * P < 0.05 (P = significância)

Cada valor representa a média ± E.P. (Erro Padrão)

Tabela 3 Efeito protector na úlcera gástrica induzida pela tensão em ratos (comparação de Eficácia)

Composto	Dose (mg/kg, po)	Nº. de animais	Índice de úlcera (mm)	Inibição (%)
Controlo (Água destilada)	0	24	19.7±2.9	-
Composto 1	10	5	4.5±0.9**	77.2
2	10	5	8.6±2.3*	56.3
3	10	5	6.5±1.6**	67.0
Pentoxi- filina	10	5	17.2±5.6	12.7

****** $P < 0.01$, ***** $P < 0.05$

Cada valor representa a média \pm E.P.

1.2 Efeito protector na úlcera gástrica induzida por etanol em ratos

Utilizaram-se ratos macho Sprague-Dawley pesando 250-300 g em grupos de 5-21. Após jejum durante a noite, administraram-se os compostos aos animais. Passados trinta minutos receberam por via oral etanol absoluto (1 ml/corpo) e sacrificaram-se após 60 minutos. Removeu-se o estômago e examinou-se para a determinação das erosões. Calculou-se o índice de úlceras do mesmo modo do referido em 1.1. Apresentam-se os resultados obtidos nas Tabelas 4 e 5.

Tabela 4 Efeito protector na úlcera gástrica induzida por etanol em ratos (dependente da dose)

Composto	Dose (mg/kg, po)	Nº. de animais	Índice de úlcera (mm)	Inibição (%)
Controlo (Água destilada)	0	14	132.5 \pm 12.3	-
Composto 2	10	10	51.0 \pm 13.2**	61.5
	25	10	32.6 \pm 9.1**	75.4
	50	8	13.6 \pm 9.3**	89.7
Pentoxi- filina	10	10	65.8 \pm 12.1**	50.3
	25	10	47.8 \pm 15.3	63.9
	50	10	18.7 \pm 6.2**	85.9

****** $P < 0.01$

Cada valor representa a média \pm E.P.

Tabela 5 Efeito protector em úlceras gástricas induzidas por etanol em ratos (comparação de Eficácia)



Composto	Dose (mg/kg, po)	Nº. de animais	Índice de Úlcera (mm)	Inibição (%)
Controlo (Água destilada)	0	21	164.7±19.4	-
Composto 1	10	5	25.3±10.9**	84.6
2	10	5	21.6± 4.6**	86.9
Pentoxi- filina	10	5	34.9±10.9**	78.8

** P < 0.01

Cada valor representa a média ± E.P.

1.3 Efeito inibidor na hemorragia gástrica em ratos

Utilizou-se o processo de Maeda-Hatenabe e Watenabe (Eur. J. Pharmacol. 89, 243-250, 1983). Utilizaram-se ratos macho Sprague-Dawley pesando 250-350 g em grupos de 10-14. Após 24 horas de jejum, ligou-se o piloro sob acção de uma anestesia ligeira de éter. Em seguida, administraram-se intravenosamente 200 mg/kg de 2-desoxi-D-glicose intravenosamente em combinação com 40 mg/kg de indometacina suspensa em 0,5% de carboximetilcelulose por via subcutânea. Passada 1 hora injectaram-se intraperitonealmente os compostos de ensaio. Passadas duas horas, os animais foram sangrados com anestesia de éter e separaram-se os seus estômagos. recolheu-se o suco gástrico e filtrou-se. Expressou-se a quantidade de sangue retirado como o da hemoglobina em mg por rato. Apresentam-se os resultados obtidos na Tabela 6.

Tabela 6 Efeito inibidor na hemorragia gástrica em ratos

Composto	Dose (mg/kg, i.p.)	Nº. de animais	Quantidade de hemoglobina (mg/rato)



Composto	Dose (mg/kg, i.p.)	Nº. de animais	Quantidade de hemoglobina (mg/rato)
Controlo (Solução salina fisiológica)	0	14	26.0±3.8
Composto 2	12.5	10	27.0±3.0
	25	10	14.4±1.4*
	50	10	12.5±1.6**
Pentoxifilina	25	10	19.6±2.0
	50	10	17.3±2.3

** P < 0.01, * P < 0.05

Cada valor representa a média ± E.P.

2. Perfil toxicológico

Os valores de LD₅₀ para o composto 2 para ratinhos e ratos foram de 900 e 1 150 mg/kg para dosagem oral e de 168 e 180 mg/kg para injeção intravenosa, respectivamente. Os valores de LD₅₀ comparáveis para compostos da presente invenção após administração intraperitoneal a ratinhos com 250 - 500 mg/kg para o composto 1, 296 mg/kg para o composto 2, e 300 - 600 mg/kg para o composto 3.

Administrou-se oralmente o composto 2 a ratos a 150 e 50 mg/kg/dia durante 3 meses. Este estudo incluiu: observação de sinais tóxicos durante o tratamento; exames macroscópicos e microscópicos dos órgãos principais incluindo cérebro, coração, fígado, rim, espinal medula, adrenal, e pulmão; e ensaios bioquímicos do sangue e da urina. Não se observaram anormalidades a qualquer nível de tratamento excepto uma ligeira salivação que ocorria para doses de 150 mg/kg/dia. Os exemplos da invenção são os seguintes.

Exemplo 1

Preparou-se uma formulação injectável da forma seguinte. Adicionaram-se o composto 2 (20 g) e cloreto de sódio (16 g) a água destilada para injeções de modo a per-

fazer 2 000 ml. Filtrou-se a solução através de um filtro Milli-
pore 0,22 μ m e dividiu-se em 5 ml em ampolas de 5 ml, que foram
seladas e esterilizadas numa autoclave.

Exemplo 2

Prepararam-se comprimidos contendo ca-
da um 115 mg do Composto 2 por um processo convencional a par-
tir de uma mistura de 500 g do Composto 2 com 250 g de lactose,
150 g de amido de milho, 150 g de carboximetilcelulose de cálcio,
42 g de talco, 5 g de estearato de magnésio, e 3 g de sí-
lica. Revestiram-se os comprimidos com uma suspensão contendo
500 ml de água, 40 g de hidroxipropilmetilcelulose, 2 g de po-
lietilenoglicol com o peso molecular médio de 6 000, 3,5 g de
dióxido de titânio e 3 g de talco. Efeitos da invenção:

Tal como revelado pelos estudos acima
descritos, verificou-se que os compostos da presente invenção
possuíam efeitos antiúlcera potentes e baixa toxicidade. Por
exemplo, o Composto 2 era (a) aproximadamente 2 a 3 vezes mais
eficaz do que a pentoxifilina na melhoria de úlceras gástricas
induzidas pela tensão e tinha (b) efeitos inibidores na hemorra-
gia gástrica enquanto a pentoxifilina não tinha um efeito esta-
tisticamente significativo, e (c) baixa toxicidade.

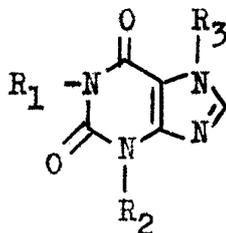
Os resultados indicam que os compos-
tos da presente invenção são agentes terapêuticos potentes para
o tratamento da úlcera péptica que possuem uma excelente tolera-
bilidade e inibem a hemorragia gástrica nos pacientes com úlce-
ras pépticas.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

- 1ª -

Processo para a preparação de um agen-
te terapeutico para o tratamento da úlcera péptica, caracteriza-
do por se incorporar como ingrediente activo pelo menos um com-

posto da fórmula geral I



(I)

em que

R₁ = 4-oxopentilo ou 5-oxohexilo, de preferência 5-oxohexilo

R₂ = metilo ou etilo, de preferência metilo, e

R₃ = C2-C4-alquilo, de preferência propilo,

em conjunto com um veículo fisiológico adequado ou excipiente farmacologicamente aceitável, numa proporção em peso dentro da gama de 1:100 até cerca de 100:1.

A requerente declara que o primeiro pedido desta patente foi apresentado no Japão em 6 de Outubro de 1986, sob o nº. 236078/86.

Lisboa, 6 de Outubro de 1987

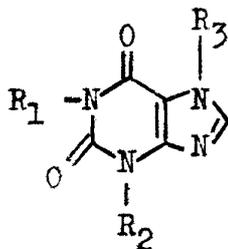
A handwritten signature or stamp, possibly indicating the date or the name of the applicant, is present below the date.



RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE AGENTES TERAPÊUTICOS PARA O TRATAMENTO DE ÚLCERAS PÉPTICAS CONTENDO 1,2,3,6-TETRAHIDRO-3-METIL-1-(5-OXOHEXIL)-7-PROPIL-PURINA-2,6-DIONA E SEUS DERIVADOS".

A invenção refere-se a um processo para a preparação de um agente terapêutico para o tratamento da úlcera péptica, que compreende incorporar como ingrediente activo pelo menos um composto da fórmula geral I



(I)

em que

R₁ = 4-oxopentilo ou 5-oxohexilo, de preferência 5-oxohexilo

R₂ = metilo ou etilo, de preferência metilo, e

R₃ = C2-C4-alquilo, de preferência propilo,

em conjunto com um veículo fisiológico adequado ou excipiente farmacologicamente aceitável.