



INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) Número de Publicação: **PT 1154766 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 31/192 (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2000.01.17	(73) Titular(es): PAZ ARZNEIMITTEL- ENTWICKLUNGSGESELLSCHAFT MBH IN DER SCHILDWACHT 13 D-65933 FRANKFURT AM MAIN DE
(30) Prioridade(s): 1999.02.24 DE 1990789	
(43) Data de publicação do pedido: 2001.11.21	
(45) Data e BPI da concessão: 2007.01.03 003/2007	(72) Inventor(es): KAY BRUNE DE GERD GEISSLINGER DE
	(74) Mandatário: MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA PT

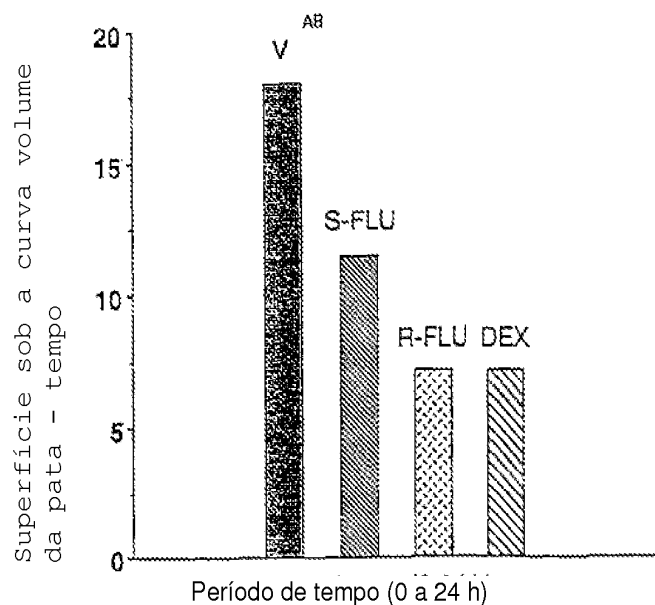
(54) Epígrafe: **UTILIZAÇÃO DE ÁCIDOS R-ARILPROPIÓNICOS PARA A PREPARAÇÃO DE
MEDICAMENTOS, PARA O TRATAMENTO NO HOMEM E EM ANIMAIS DE DOENÇAS QUE PODEM
SER INFLUENCIADAS TERAPEUTICAMENTE PELA INIBIÇÃO DA ACTIVAÇÃO DE NF -KAPA B**

(57) Resumo:

RESUMO

"UTILIZAÇÃO DE ÁCIDOS R-ARILPROPIÓNICOS PARA A PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS, PARA O TRATAMENTO NO HOMEM E EM ANIMAIS DE DOENÇAS QUE PODEM SER INFLUENCIADAS TERAPEUTICAMENTE PELA INIBIÇÃO DA ACTIVAÇÃO DE NF-KAPA B"

A presente invenção refere-se à utilização de enantiómeros R de ácidos arilpropiónicos ou de derivados de ácidos arilpropiónicos para a preparação de medicamentos que inibem a cascata de activação do NF- κ B e deste modo são apropriados para o tratamento de doenças que podem ser terapêuticamente influenciadas em sentido positivo pela inibição da formação de NF- κ B.



AB... PLACEBO

DESCRIÇÃO

"UTILIZAÇÃO DE ÁCIDOS R-ARILPROPIÓNICOS PARA A PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS, PARA O TRATAMENTO NO HOMEM E EM ANIMAIS DE DOENÇAS QUE PODEM SER INFLUENCIADAS TERAPEUTICAMENTE PELA INIBIÇÃO DA ACTIVAÇÃO DE NF-KAPA B"

O objecto da presente invenção é a utilização de ácidos R-arilpropiónicos para a preparação de medicamentos, para o tratamento no homem e em animais de doenças que podem ser influenciadas terapeuticamente pela inibição da activação de NF-κB.

Os ácidos arilpropiónicos e os seus derivados são utilizados desde há muito tempo como medicamentos eficazes não esteróides anti-inflamatórios e analgésicos. São membros conhecidos deste grupo de substâncias activas o ibuprofeno, o flurbiprofeno, o cetoprofeno, o naproxeno, o ácido tiaprofénico e o fenoprofeno [*Propionic acid derivatives*; Goodman & Gilman's, *The pharmacological basis of therapeutics*, Chapter 27, p. 637 (Ninth Edition, 1996)].

Com base na estrutura molecular com um átomo de carbono assimétrico, os ácidos arilpropiónicos e os seus derivados são quirais, ocorrendo por conseguinte sob a forma de enantiómeros R e S. Normalmente, estas substâncias activas resultam na síntese química sob a forma de racematos. Até agora, com excepção do S-naproxeno [Williams: *Enantiomers in arthritic disorders*; *Pharmac. Ther.*, Vol. **46**, pp. 273-295 (1990); Evans: *Enantioselective pharmacodynamics and pharmacokinetics of chiral non-steroidal anti-inflammatory drugs*. *Eur J Clin Pharmacol* **42**: 237-256 (1992)] e recentemente do dexibuprofeno [*Symposium: Update on S(+)-*

ibuprofen; Goings/ Kitzbühl 2 a 4 de Fevereiro de 1996] e do dexcetoprofeno [*Scrip* No. 1831, 22 de Junho de 1993 p. 7; *Scrip* No. 2144, 9 de Julho de 1996 p. 16], estas substâncias activas são utilizadas nos medicamentos sob a forma de racematos.

A actividade terapêutica pretendida de inibição da inflamação e analgésica dos ácidos arilpropiónicos e dos seus derivados é substancialmente derivada da inibição da biossíntese de prostaglandinas [Vane and Botting: *Overview - mechanism of action of antiinflammatory drugs. Em: Improved non-steroidal antiinflammatory drugs - COX-2 enzyme inhibitors*, p. 1-27, Lancaster: Kluwer Academic Publishers (1996)]. Esta acção decorre através da inibição das enzimas ciclooxigenases 1 e 2 responsáveis pela formação das prostaglandinas (COX-1 e COX-2 ou PGHS-1 e PGHS-2). Por meio da formação reduzida de prostaglandinas, são enfraquecidos os sintomas de inflamação que ocorrem em relação com estes mediadores de inflamação, como dor, inchaço, vermelhidão, formação de edema, aquecimento e limitação funcional. A inibição da síntese de prostaglandinas é tomada como característica importante do mecanismo da actividade anti-inflamatória e analgésica. A inibição terapêutica pretendida da produção de prostaglandinas no tecido alvo doente leva em outros sistemas orgânicos, que são dirigidos sobre a existência de determinadas concentrações de prostaglandinas, a efeitos indesejáveis dos medicamentos. Em especial, são atacados pelos efeitos indesejáveis o tracto gastrointestinal, os rins, os pulmões e as plaquetas sanguíneas.

É sabido que, com referência à inibição da síntese de prostaglandinas, ocorrem diferenças substanciais entre as

formas enantioméricas dos ácidos arilpropiónicos [Williams (ver acima); Evans (ver acima); Brooks e Day: *New nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, Birkhauser Verlag, Basileia, págs. 119-126 (1985)]. Enquanto todos os enantiómeros S destas substâncias apresentam uma inibição da síntese de prostaglandinas pronunciada, esta não se encontra nos enantiómeros R no intervalo de concentrações terapeuticamente relevantes. Consequentemente, não são atribuídos nas concentrações terapêuticas dos ácidos R-arilpropiónicos e dos seus derivados nem os efeitos medicamentosos pretendidos nem os indesejáveis, que estão em relação com a inibição da produção de prostaglandinas. Independente da ausência destes efeitos indesejáveis específicos do mecanismo da actividade, os enantiómeros R desta classe de substâncias activas podem apresentar efeitos indesejáveis específicos das substâncias.

Em virtude do actual significado terapêutico e económico dos ácidos arilpropiónicos utilizados sob a forma de racematos, investigou-se se se justificava a utilização das substâncias activas racémicas. No caso do ibuprofeno, a utilização do racemato baseia-se essencialmente no facto de que no organismo humano ou animal tem lugar uma inversão maior ou menor do R-ibuprofeno em S-ibuprofeno [Caldwell et al.: *The metabolic chiral inversion and dispositional enantioselectivity of the 2-arylpropionic acids and their biological consequences*; *Biochemical Pharmacology*, Vol. **37**, No. 1, pp. 105-114 (1988)], de tal forma que também uma parte da forma R pode ser activa depois da inversão na forma S como inibidor da síntese das prostaglandinas. Para além disso, está descrita para o R-ibuprofeno uma inibição *in vitro* dos leucócitos de núcleo polimórfico, que pode apresentar-se como vantajosa em doenças inflamatórias

[Villanueva et al.: *Equipotent inhibition by R(-), S(+)- and racemic ibuprofen of human polymorphonuclear cell function in vitro*; *Br. J. clin. Pharmac.*, **35**, 235-242 (1993)]. Não foi, no entanto, possível mostrar a relevância terapêutica deste mecanismo na utilização do ibuprofeno racémico. Para o R-flubiprofeno a inversão é desprezável.

O facto de que a actividade terapêutica dos ácidos arilpropiónicos é de atribuir essencialmente à inibição da síntese de prostaglandinas levou ao conhecimento de que pode justificar-se a utilização dos enantiómeros S puros, eventualmente dos compostos racémicos, no entanto não dos enantiómero R puros. Só com a descoberta surpreendente de que o R-flubiprofeno apresenta um efeito antinociceptivo que não está em relação com a inibição da biossíntese periférica das prostaglandinas, foi iniciado o desenvolvimento de medicamentos com base em R-flubiprofeno [DE 40 28 906 C2; EP 0 607 128 B1; USA 5,206,029 e 5,200,198] como analgésico sem a componente activa de inibição da inflamação. Mais tarde foi também descrita para o R-cetoprofeno uma actividade analgésica [DE 43 19 438 C1; WO 93/17667].

Novas publicações confirmaram o efeito antinociceptivo do R-flubiprofeno [Geisslinger, Schaible: *New insights into the site and mode of antinociceptive action of flurbiprofen enantiomers*, *J Clin Pharmacol.*, **36**, 513-520 (1996); Buritova, Besson: *Peripheral and/or central effects of racemic-, S(+)- and R(-)-flurbiprofen on inflammatory nociceptive processes: a c-Fos protein study in the rat spinal cord*; *British J. Pharmacology*, **125**, 87-101 (1998)]. Em ensaios clínicos com doentes foi possível demonstrar o efeito analgésico do R-flubiprofeno [Fig. 1] e do

R-cetoprofeno [Cooper *et al.*: *Analgesic efficacy and safety of R-Ketoprofen in postoperative dental pain; J Clin Pharmacol.*, **38**, 11 pág. 18S (1998)].

Fig. 1: Estudo de dupla ocultação controlado com placebo sobre 180 mulheres com dor aguda pós-episiotomia (curvas de valores médios)

As doentes hospitalizadas foram distribuídas aleatoriamente em três grupos de medicação com 50 doentes cada e um grupo de placebo (30 doentes). Cada doente recebeu por via oral no decurso de 48 horas após a extracção, que de resto decorreu de forma normal, uma dose unitária da medicação em estudo na investigação (25 mg de R(-)-flubiprofeno ou 100 mg de R(-)-flubiprofeno ou 1000 mg de paracetamol) ou um placebo. Pouco tempo depois da administração oral do preparado em ensaio ou do placebo e para uma determinação exacta dos momentos da investigação (15, 30, 45, 60, 120, 180, 240, 300 e 360 minutos), as doentes foram interrogadas sobre a sua sensação de dor. A acção de cada preparado foi apreciada por meio de uma escala de sensibilidade à dor (0 = nenhuma, 1 = ligeira, 2 = moderada, 3 = forte). As variações no tempo estão reunidas nas curvas de valores médios reproduzidas na Figura 1 para cada grupo de doentes.

Os estudos com animais de experiência provam que a actividade do R-flubiprofeno sobre um efeito inibidor da inflamação e antinociceptivo no sistema nervoso central pode ser esclarecida [Buritova (ver acima); Neugebauer *et al.*: *Antinociceptive effects of R(-)- and S (+)-flurbiprofen on rat spinal dorsal horn neurons rendered hyperexcitable by an acute knee joint inflammation; J. Pharmacol Exp Ther*, **275**, 618-628 (1995)]. O efeito

conhecido de inibição da inflamação periférica e antinociceptivo do flubiprofeno podia, pelo contrário, ser encontrado exclusivamente no enantiómero S [Buritova (ver acima) e Neugebauer (ver acima)]. De acordo com o actual estado do conhecimento, resulta daqui a consequência significativa de que para o tratamento óptimo das doenças inflamatórias periféricas devem ser utilizados ácidos S-arilpropiónicos como agentes de selecção. Para a redução dos efeitos indesejáveis ligados à inibição da síntese de prostaglandinas no tracto gastro-intestinal, etc., não se deve tomar, p. ex., S-flubiprofeno por via oral, mas sim fazer a aplicação tópica sobre o local da inflamação ou da dor. O R-flubiprofeno deve, no entanto, ser aplicado por via, p. ex., oral, intramuscular ou intravenosa, por causa do efeito sistémico central [Buritova (ver acima)].

Ao contrário deste conhecimento recente para o efeito prático exclusivamente central do R-flubiprofeno, verificou-se agora surpreendentemente de acordo com a presente invenção que o R-flubiprofeno em determinadas concentrações é um potente inibidor específico da activação do factor de transcrição nuclear NF- κ B. O NF- κ B é um factor de transcrição ubiquitário, que desempenha um papel central nas células em reacções imunes e inflamatórias bem como na expressão de citocinas, quimiocinas, moléculas de adesão celular, factores de crescimento, receptores imunes, proteínas da fase aguda, diversas enzimas e outros factores de transcrição [Lee, Burckart: *Nuclear factor kappa B: Important transcritpion factor and therapeutic target*, *J. Clin. Pharm.*, **38**, 981-993 (1998)].

A activação por NF- κ B pode ser inibida em diferentes passos da cascata de activação por meio de diferentes substâncias

activas. Assim, os glucocorticóides inibem o NF- κ B por meio de associação directa ou por meio de fortalecimento da expressão. A ciclosporina e o tacrolimus inibem a activação por NF- κ B por meio da inibição do efeito da calcineurina da fosfatase, que induz indirectamente a degradação de I- κ B. A desoxiespargualina inibe o NF- κ B por meio do bloqueio da transferência do seu núcleo. A aspirina e os salicilatos inibem a ocorrência da transferência, que induz a fosforilação do I- κ B. A tepoxalina e os antioxidantes inibem a activação por NF- κ B por meio da alteração do estado de redox das células. São necessárias investigações adicionais a fim de descobrir inibidores específicos para o tratamento de doenças que são influenciadas pelo NF- κ B [Lee, Burckart: *Nuclear factor kappa B: Important transcritpion factor and therapeutic target*, *J. Clin. Pharm.*, **38**, 981-993 (1998)].

Sabe-se que o R-ibuprofeno e o S-ibuprofeno inibem a activação do factor de transcrição NF- κ B, o que é responsável por um efeito do tioéster de CoA formado no corpo. [N. Scheuren et al. "*Modulation of transcription factors by nonsteroidal antiinflammatory drugs*", *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, vol. **354**, N.º 4 supl. 1, 1996; N. Scheuren et al. "*Enantiomers of the nonsteroidal anti-inflammatory drug ibuprofen are potent and specific inhibitors of transcription factor NF-kappa, beta*", *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, vol. **357**, N.º 4 supl., 1998; N. Scheuren et al. "*Modulation of transcription factor NFKappa, beta by enantiomers of the nonsteroidal drug ibuprofen*", *Br. J. Pharmacol.*, vol. **123**, N.º 4, 1998; N. Scheuren et al. "*Weak inhibitors of cyclooxygenases may exert theit antinociceptive effects of modulation of trans-cription factors*", *Adv. Exp. Med. Biol.*, vol. **433**, 1997].

O documento WO 98/47502 apresenta o tioéster de CoA de ácidos arilpropiónicos, ácidos arilacéticos ou acetilsalicilatos bem como R-ibuprofeno ou racematos de ibuprofeno com até 49% de S-ibuprofeno como medicamentos analgésicos e anti-inflamatórios.

A invenção fixou agora como objectivo encontrar outras substâncias activas que inibam a activação por NF- κ B.

Surpreendentemente foi agora descoberto que outros ácidos R-arilpropiónicos que não são metabolizados para tioésteres de CoA podem intervir no decurso da doença através da inibição específica de passos durante a realização da cascata de activação do NF- κ B. Em virtude da função ubiquitária do factor de transcrição NF- κ B na regulação genética, os medicamentos com estes ácidos R-arilpropiónicos ou os seus derivados são apropriados não só para a redução da dor conhecida, através do efeito antinociceptivo sobre o sistema nervoso central [DE 40 28 906 C2], mas são também, utilizáveis em utilizações e doses apropriadas, em todas as doenças em que pode ser utilizada vantajosamente na terapia uma inibição da activação do NF- κ B. De acordo com a presente invenção, estes medicamentos podem, por conseguinte, ser utilizados não apenas em doenças reumáticas, mas também de acordo com a reivindicação 1, na asma, no choque, em doenças inflamatórias do intestino, como a doença de Crohn e a colite ulcerosa), em lesões por radiações, na arteriosclerose e no tratamento de reacções de rejeição após transplantes de tecidos ou de órgãos em doses ajustadas a cada caso e em formulações farmacêuticas.

A observação aqui descrita da inibição da formação de NF- κ B

é surpreendente, porque, de acordo com o estado da técnica, aos efeitos farmacológicos dos ácidos arilpropiónicos eram atribuídos outros mecanismos. Isto tinha levado até agora à utilização dos racematos ou do enantiómero S em dores ou inflamações em doses reduzidas.

No documento WO 98/09603 é além disso descrita uma possibilidade de utilização de R-NSAID's em doenças neoplásticas, em especial no cancro do intestino grosso e da mama, na fibrose cística e na doença de Alzheimer.

Surpreendentemente verificou-se agora que o R-flubiprofeno e outros ácidos R-arilpropiónicos que não são metabolizados em tioésteres de CoA inibem a activação do NF- κ B com uma potência de cerca de 100 vezes a dos correspondentes enantiómeros S. A fim de atingir um efeito suficiente, devem, no entanto, ser utilizados em dosagens mais elevadas do que as que são habituais na utilização terapêutica conhecida de ácidos arilpropiónicos racémicos. Em virtude da boa aceitabilidade, em razão da ausência prática de actividade destas dosagens de ácidos R-arilpropiónicos sobre a biossíntese periférica de prostaglandinas, é no entanto possível, na utilização dos enantiómeros R, ajustar a dose a níveis tão elevados que se consegue o efeito de inibição desejado sobre a activação do NF- κ B, sem que sejam de recear os efeitos indesejáveis provocados pela forma S. As substâncias activas são, por conseguinte, de preferência utilizadas isentas de enantiómeros S, isto é, com uma pureza óptica superior a 90%, em especial superior a 99%, caso não seja desejável como "efeito secundário" também o efeito conhecido analgésico e anti-inflamatório do enantiómero S. Ao contrário do R-ibuprofeno, não são de prever os respectivos efeitos indesejáveis por causa da

ausência de inversão R => S nos ácidos R-arilpropiónicos que não são metabolizados em tioésteres de CoA. Os medicamentos de acordo com a presente invenção permitem, por conseguinte, esperar um melhor espectro terapêutico em comparação com a utilização dos ácidos arilpropiónicos racémicos ou com os seus enantiómeros S. As investigações levadas a efeito em seres humanos provam a boa compatibilidade do R-flubuprofeno e de outros ácidos R-arilpropiónicos [Jerussi et al.: *Clinical endoscopic evaluation of the gastroduodenal tolerance to Ketoprofen, Flurbiprofen, Racemic Ketoprofen, and Paracetamol: A randomized, single-blind, placebo-controlled trial; J Clin Pharmacol.*, **38**, 19S-24S (1998)], que já tinha sido indicada nas experiências com animais previamente efectuadas [DE 40 28 906 C2].

Desde a descoberta do factor de transcrição NF- κ B há cerca de uma dezena de anos, foram levados a efeito trabalhos de investigação de grande envergadura para a função biológica e para a influência da formação de NF- κ B por meio de substâncias endógenas e exógenas. Das substâncias farmacológicas conhecidas, foram até agora, entre outras, descritas como activas sobre a activação do NF- κ B em concentrações terapêuticas glucocorticóides como a dexametasona e a prednisona e imunossuppressores como a ciclosporina, o tacrolimus e a desoxiespergualina. Para os metabolitos que resultam como intermediários da inversão bioquímica do R-ibuprofeno em S-ibuprofeno, foi detectada igualmente uma inibição da activação do NF- κ B e foi admitido especulativamente que também o R-ibuprofeno apresentaria um efeito sobre a activação metabólica conhecida no corpo humano de R-ibuprofeno-tioéster de CoA, que o R-ibuprofeno propriamente dito não possui. [Brune et

al.: Arzneimittel, enthaltend Ibuprofenthioester als Hemmer der NF- κ B abhängigen Bildung von Mediatoren von Entzündungen und Schmerz, DE 197 16 713 A1, WO 98/47502].

Surpreendentemente foi agora constatado que os derivados utilizados em terapia dos ácidos arilpropiónicos, flurbiprofeno, cetoprofeno, naproxeno e ácido tiaprofénico, que não apresentam qualquer formação assinalável de tioésteres de CoA no homem, possuem uma actividade pronunciada de inibição da activação do NF- κ B e, em consequência, apresentam o potencial para os efeitos terapêuticos relacionados com a influência deste mecanismo.

Os medicamentos de acordo com a presente invenção com base em ácidos R-arilpropiónicos e nos seus derivados de acordo com a reivindicação 1 como inibidores da activação do NF- κ B para a terapia de doenças que são influenciadas por meio da modificação da activação do NF- κ B baseiam-se nas seguintes investigações experimentais:

Fig. 2: Influência dependente da concentração de R- e S-flubiprofeno sobre a activação do factor de transcrição NF- κ B em células RAW.

A análise de retenção em gel (Electro Mobility-Shift Assay; DIG Gel Shift Kit, Boehringer Mannheim) mostra que LPS (1 μ g/ml) provoca uma activação do NF- κ B (complexo p50/p65 de NF- κ B) (pistas n.ºs 2 e 10). As concentrações micromolares de R-flubiprofeno (pistas n.ºs 3, 4, 5, 6, 7 em comparação com a pista n.º 2 como controlo) possuem a capacidade de inibir esta activação induzida pelo LPS do NF- κ B. Uma avaliação densitométrica deu como resultado que o S-flubiprofeno era cerca de 100 vezes menos potente no

que se refere a estas propriedades (pistas n.ºs 11, 12, 13, 14, em comparação com a pista n.º 10 como controlo). As pistas n.ºs 1 e 8 mostram em qualquer dos casos células de controlo não estimuladas.

Uma vez que o factor de transcrição nuclear NF-κB é, entre outros efeitos, responsável pela formação de uma série de enzimas com propriedades pró-inflamatórias e de formação de edema, foi determinada a influência do R-flubiprofeno sobre o edema da pata do rato induzido por zimosano [método descrito por: Meller ST e Gebhart GF: *Intraplantar zymosan as a reliable, quantifiable model of thermal and mechanical hyperalgesia in the rat; European Journal of Pain*, **1**, 43-52 (1997)]. A **Figura 3 a - c** apresenta os resultados.

Fig. 3a - c: Aumento do volume da pata do rato em função do tempo (medida com um pletismógrafo) após aplicação intraplantar de zimosano. Após aplicação de zimosano [Meller and Gebhart (ver acima)] numa pata posterior dos ratos, verificou-se como sinal de uma inflamação o aumento do volume das patas (grupo de placebo, aplicação de veículo = tampão de fosfato (TP)). Em consequência do efeito inibidor do R-flubiprofeno sobre a activação do NF-κB, verificou-se com dosagens no intervalo entre 1 e 27 mg/kg de peso corporal (aplicação: intraperitoneal) um aumento surpreendente do volume da pata. Este efeito foi especialmente pronunciado entre a 2.^a e a 6.^a hora após aplicação de zimosano. Utilizou-se dexametasona (0,5 mg/kg de peso corporal), um inibidor conhecido da activação do NF-κB, como controlo positivo. O S-flubiprofeno mostrou, de acordo com o esperado, igualmente uma redução do volume da pata, em que este efeito não é explicável, no entanto, através da inibição da activação do NF-κB, mas sim através

de uma inibição da síntese de prostaglandinas pró-inflamatórias. O S-flubiprofeno é um conhecido inibidor das ciclooxigenases.

Fig. 4: Resumo dos efeitos de 9 mg/kg de R-flubiprofeno, 9 mg/kg de S-flubiprofeno e 0,5 mg/kg de dexametasona em comparação com placebo (V) ao longo de 24 horas. Os efeitos após 9 mg/kg de R-flubiprofeno foram comparáveis com os de 0,5 mg/kg de dexametasona.

A preparação e a separação quiral dos ácidos arilpropiónicos e dos seus derivados é conhecida. A título de exemplo remete-se para o documento WO 93-17677 e a literatura aí citada.

Por derivados de ácidos arilpropiónicos entendem-se de acordo com a presente invenção os derivados que se desintegram dando novamente origem aos ácidos arilpropiónicos no tracto gastrointestinal (na aplicação oral) ou no sangue, como os ésteres alquílicos com 1 a 6 átomos de carbono, que eventualmente podem conter grupos amino ou hidroxilo, amidas ou alquilamidas com 1 a 6 átomos de carbono, bem como os sais farmaceuticamente aceitáveis, em especial sais alcalinos, alcalinoterrosos, de amónio, e de ácidos aminados, de preferência lisinato, megluminato, trometamina, arginato ou sais de alumínio. Também estes compostos são conhecidos.

O significado de uma administração profiláctica ou terapêutica de ácido R-arilpropiónico no tratamento agudo ou crónico de doenças varia de modo correspondente à força da afecção a tratar. As doses e a frequência da dosagem são igualmente diferentes de modo correspondente à idade, ao

peso corporal e à reacção de cada doente individual. Em geral, a dose diária de ácido R-arilpropiónico para as afecções presentemente descritas deve situar-se entre cerca de 200 mg e cerca de 2000 mg, administrados numa ou em várias tomas. De preferência, a dose diária situa-se entre cerca de 200 mg e cerca de 500 mg, administrados numa ou em várias tomas. Durante o seguimento dos doentes, o tratamento deve começar com uma dosagem inferior, possivelmente de 200 mg e ser aumentada até cerca de 1000 mg ou superior, em cada caso de acordo com a reacção geral do doente. É ainda recomendado que os recém-nascidos, as crianças e os doentes com idade superior a 65 anos e os com função renal ou hepática afectada recebam no início uma dose reduzida e baseada na reacção individual e que o nível sanguíneo seja analisado. Em muitos casos pode ser necessário empregar uma dosagem fora destes limites, o que para o especialista é evidente. Além disso, recomenda-se que o médico de família ou o médico especialista clínico que preconiza o tratamento verifique em relação com a reacção geral do doente como e quando o tratamento deve ser interrompido, modificado ou cessado. A expressão "uma quantidade, que é suficiente para a inibição do NF- κ B, mas não chega para desencadear reacções adversas (inibição da síntese de prostaglandinas)" está abrangida nas quantidades de dosagem ditadas e nas instruções de dosagem. Pode ser utilizado qualquer tipo de administração para tratar os doentes com uma dosagem eficaz do ácido R-arilpropiónico. Podem ser utilizadas, por exemplo, formas de administração oral, rectal, transdérmica, parentérica (subcutânea, intramuscular, intravenosa), intraqueal, epidural ou peridural e formas semelhantes. Formas de aplicação possíveis são, p. ex., comprimidos, dispersões, suspensões, soluções, cápsulas, pensos e semelhantes.

As formulações farmacêuticas compreendem ácido R-arilpropiónico como substância activa ou um seu derivado farmaceuticamente aceitável e uma substância veicular farmaceuticamente aceitável e facultativamente outros aditivos terapêuticos.

As expressões "derivado farmaceuticamente aceitável" ou "um seu derivado farmaceuticamente aceitável" referem-se a derivados formados a partir de ácidos ou bases não tóxicos farmaceuticamente aceitáveis, inclusivamente ácidos e bases inorgânicos e ácidos e bases orgânicos. Uma vez que o componente da presente invenção é ácido, podem ser preparados derivados com bases não tóxicas farmaceuticamente aceitáveis, inclusivamente bases inorgânicas e orgânicas. Os derivados de adição básicos farmaceuticamente aceitáveis para os componentes da presente invenção incluem sais metálicos, preparados a partir de alumínio, cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio e zinco ou sais orgânicos preparados a partir de lisina, *N,N'*-dibenziletilenodiamina, colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina (*N*-metilglutamina), trometamina, arginina e alquilaminas com 1 a 6 átomos de carbono.

As formulações compreendem formulações como suspensões, soluções, elixires e aerossóis. Podem ser utilizados substâncias veiculares como amido, açúcar, celulose microcristalina, diluentes, adjuvantes de granulação. lubrificantes, aglomerantes, solventes e semelhantes no caso de formas de aplicação orais sólidas. As formas de aplicação orais sólidas (como pós, cápsulas e comprimidos) são preferidas às formas de aplicação orais líquidas. As formas de aplicação orais sólidas preferidas são comprimidos. Os comprimidos podem ser revestidos, conforme

preferido, com agentes de revestimento padronizados aquosos ou não aquosos.

Adicionalmente às formas de aplicação habituais acima citadas, o componente de acordo com a presente invenção pode ser administrado com um agente conhecido em si sob forma de libertação retardada e/ou rápida. Por exemplo, para formas de aplicação orais retardadas podem utilizar-se aditivos hidrófobos, para promover a dissolução e deste modo tornar mais rápida a libertação podem utilizar-se desintegrantes e substâncias tensioactivas e, conforme conhecido, podem misturar-se ambas as formas sob forma granulada a fim de deixar que uma parte da substância activa se liberte rapidamente e o resto lentamente.

As formulações farmacêuticas que são apropriadas para a forma de aplicação oral podem apresentar-se como unidades separadas, como cápsulas, drageias ou comprimidos, ou aerossóis, contendo em qualquer dos casos uma quantidade determinada da substância activa sob a forma de pó ou granulado, ou como solução ou suspensão num líquido aquoso, um líquido não aquoso, uma emulsão óleo-em-água ou uma emulsão líquida água-em-óleo. Estas formulações podem ser preparadas de acordo com qualquer método farmacêutico, mas todos os métodos compreendem uma fase de mistura da substância activa com uma substância veicular, que é constituída por um ou vários dos componentes necessários. Em geral, as formulações são preparadas por meio de mistura homogénea e intensa da substância activa com substâncias veiculares líquidas ou substâncias veiculares sólidas finamente divididas, ou ambas, e então, caso necessário, moldagem do produto na forma de aplicação pretendida.

Por exemplo, pode preparar-se um comprimido por compressão ou moldagem, facultativamente com um ou vários componentes adicionais. Os comprimidos obtidos por compressão podem ser preparados por compressão num dispositivo correspondente, quando a substância activa se encontra numa forma solta, como pó ou granulado, facultativamente misturada com um aglomerante, lubrificante, diluente inerte ou agente de dispersão ou com actividade superficial. Os comprimidos moldados podem também ser preparados por meio de moldagem de uma mistura dos componentes em pó, humedecidos com um diluente líquido inerte, num dispositivo adequado e secagem final. De um modo preferido, cada comprimido contém entre 200 mg e 1000 mg da substância activa e cada drageia ou cápsula contém entre cerca de 200 mg e cerca de 600 mg da substância activa. De modo especialmente preferido, o comprimido, drageia ou cápsula contém uma de duas dosagens, nomeadamente 200 mg ou 500 mg da substância activa.

Lisboa, 14 de Março de 2007

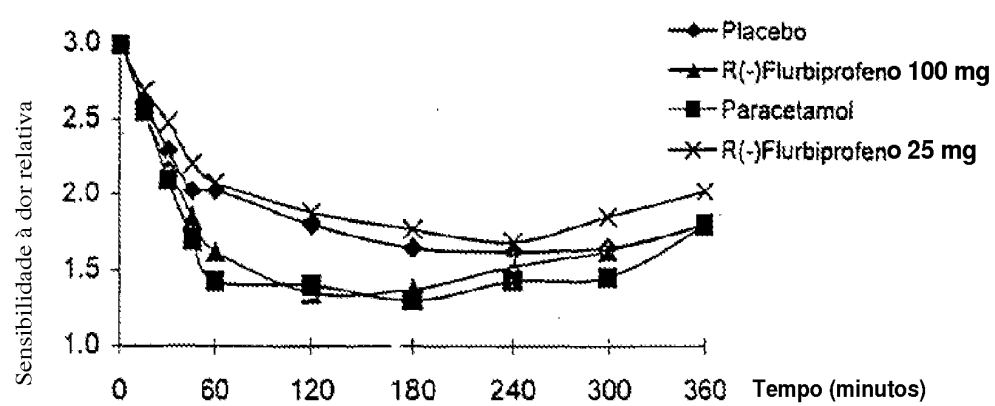
REIVINDICAÇÕES

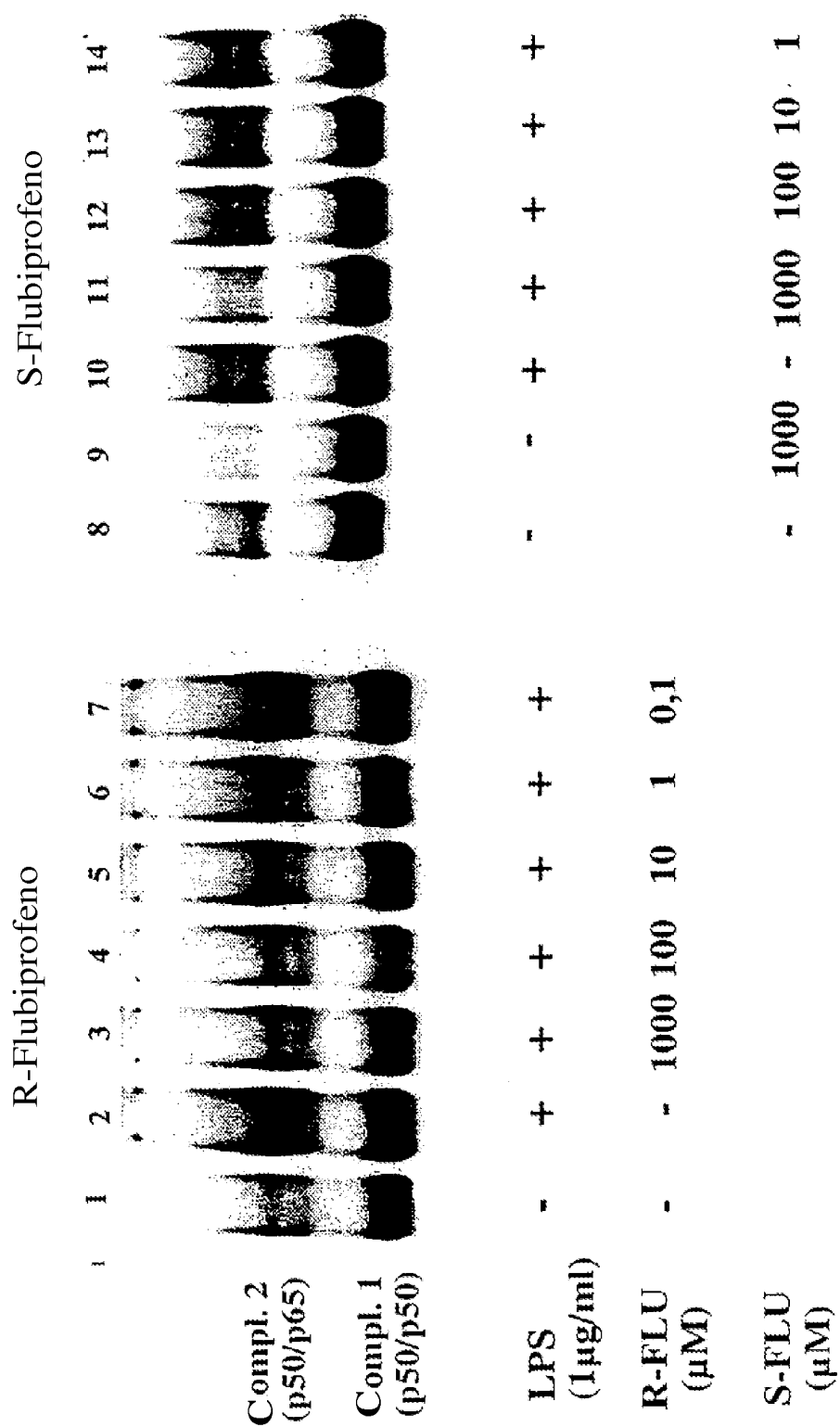
1. Utilização dos ácidos R-arilpropiónicos R-flubiprofeno, R-cetoprofeno, R-naproxeno e/ou ácido R-tiaprofénico ou dos seus derivados para a preparação de medicamentos humanos para o combate, por meio da inibição da cascata de activação do NF- κ B, a doenças seleccionadas de entre o grupo de doenças reumáticas, asma, choque, doenças intestinais inflamatórias como a doença de Crohn e a colite ulcerosa, em lesões por radiações, na arteriosclerose e no tratamento de reacções de rejeição após transplantes de tecidos ou de órgãos, em que o agente contém o ácido R-arilpropiónico numa quantidade de 200 a 1000 mg/dose.
2. Utilização de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por o agente conter o ácido R-arilpropiónico numa quantidade de 200 a 500 mg/dose.
3. Utilização de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada por os ácidos R-arilpropiónicos ou os derivados de ácidos R-arilpropiónicos conterem menos do que 1% de ácidos S-arilpropiónicos ou de derivados de ácidos S-arilpropiónicos.
4. Utilização de acordo com a reivindicação 1 a 3, caracterizada por as substâncias activas se apresentarem sob a forma de sal alcalino, alcalinoterroso, de amónio, de ácido aminado, de preferência sob a forma de lisinato, megluminato, trometamina, arginato ou sob a forma de sal de alumínio.

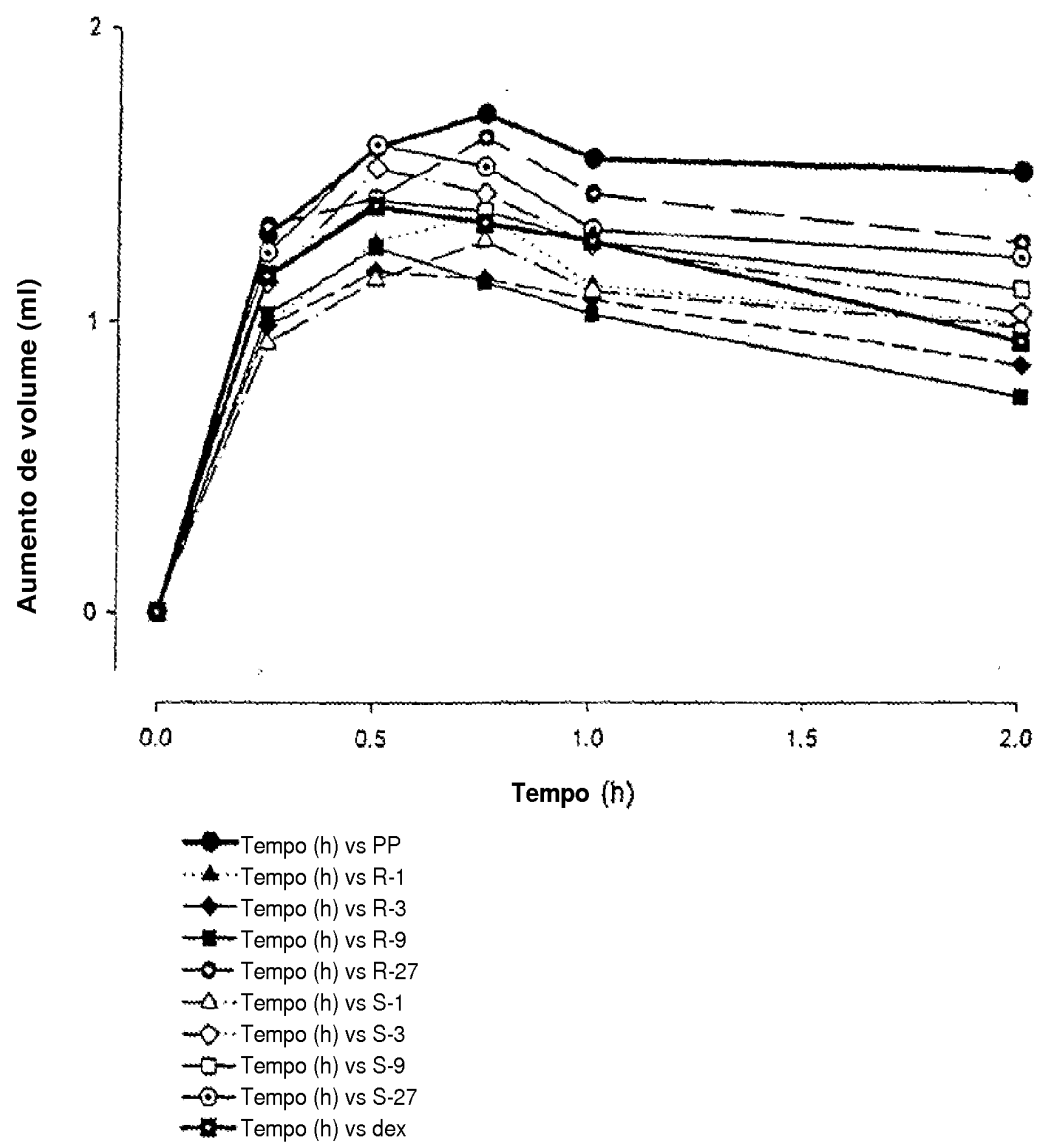
5. Utilização de acordo com a reivindicação 1 a 4, caracterizada por o medicamento conter adjuvantes e substâncias veiculares habituais

Lisboa, 14 de Março de 2007

Fig. 1:





Fig. 3^a

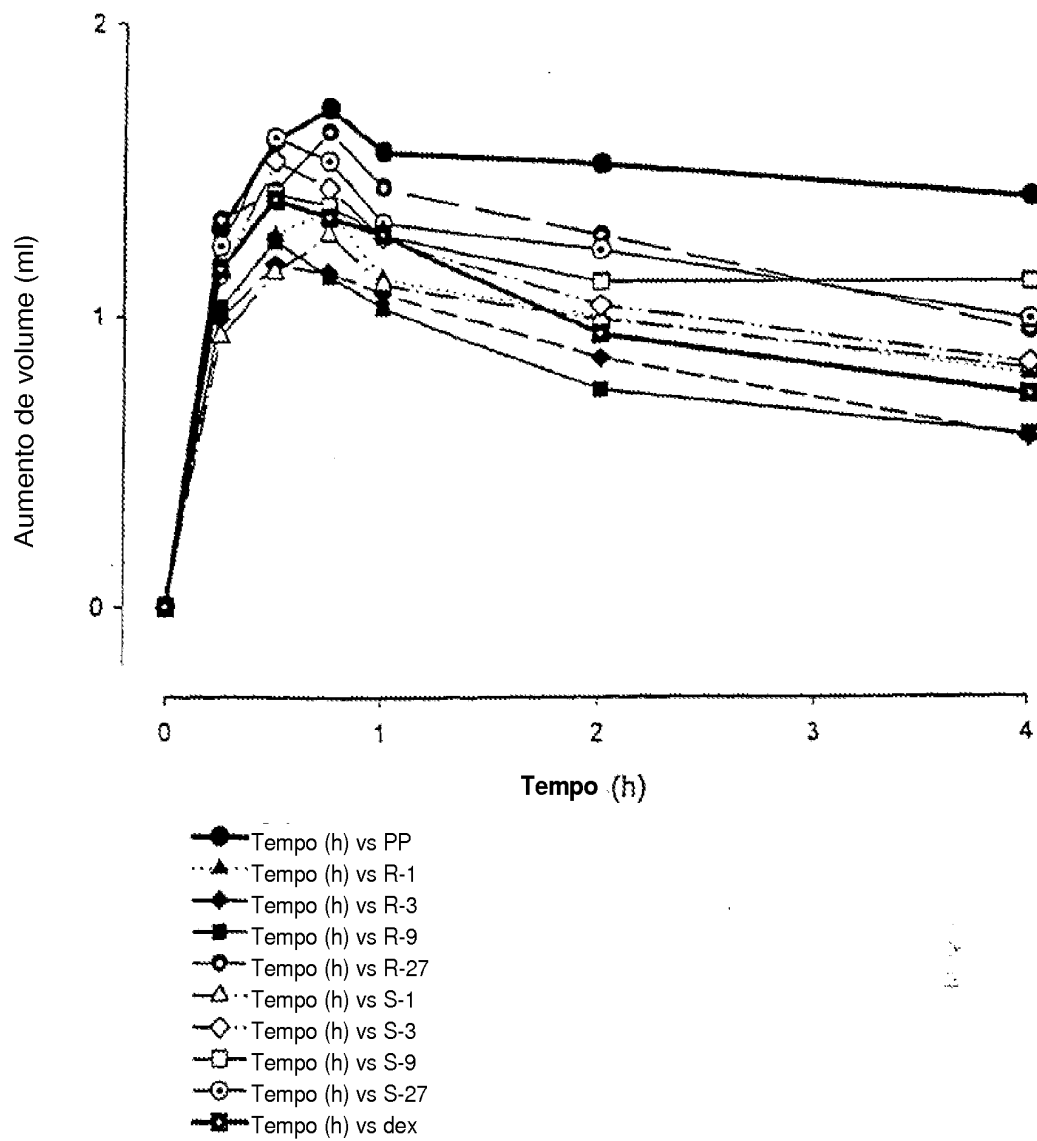


Fig. 3b

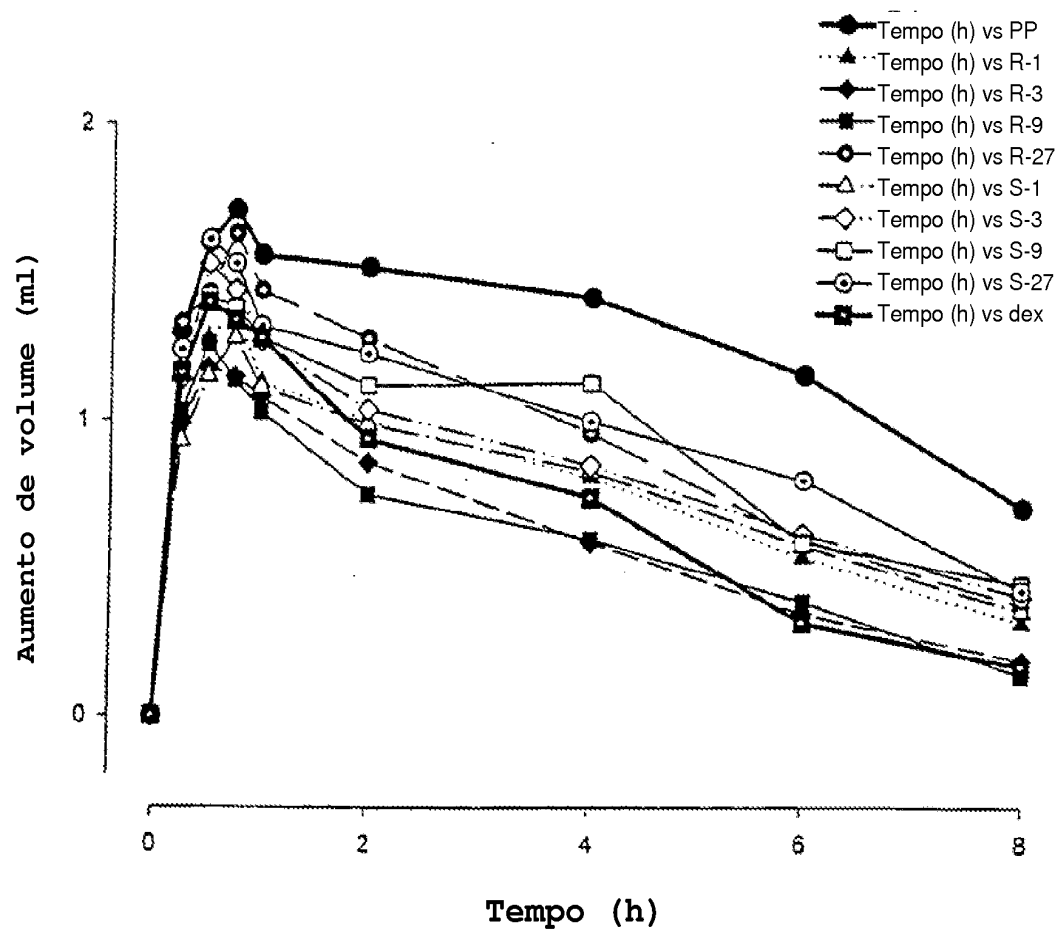


Fig. 3c

Fig. 4

