



(I O) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 90415 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)

C07J041/00 A C07K007/26 B

C07K007/36 B A61K037/02 B

A61K037/30 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1989.04.28	(73) <i>Titular(es):</i> SANDOZ SA. - CH-4002 BASEL CH
(30) <i>Prioridade:</i> 1988.04.30 DE 3814694	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1989.11.10	(72) <i>Inventor(es):</i> MOISE AZRIA CH ZDENEK BRICH CH
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 08/94 1994.08.09	(74) <i>Mandatário(s):</i> AMÉRICO DA SILVA CARVALHO RUA CASTILHO 201 3º AND. ESQ. 1070 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE SAIS DE ADIÇÃO DE ÁCIDO DE TAURINA OU GLICINA AMIDADA E DE COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS QUE OS CONTÊM

(57) *Resumo:*

[Fig.]

Wifama

P.I. Nº 90 415

MEMÓRIA DESCRITIVA DO INVENTO

para

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE SAIS DE
ADIÇÃO DE ÁCIDO DE TAURINA OU GLICINA
AMIDADA E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTÊM"

que apresenta

SANDOZ, S.A., suíça, industrial,
com sede em Basileia, Suíça

RESUMO:

A invenção refere-se ao processo para a preparação de um sal de adição de ácido de taurina ou de glicina, cujo grupo amino está amidado com um radical de ácido carboxílico que contém a estrutura de um 3 alfa, 7 alfa 12 alfa-tri-hidroxi-esteróide, e cujo grupo ácido está neutralizado com o grupo amino de uma amina alifática, ou então está neutralizado com o grupo amino de um ácido carboxílico de um alfa-amino básico, em que o mencionado grupo amino está ligado ao grupo alfa-aminoácido através de um grupo alquilenos bivalente, mediante reacção de neutralização. Pode-se utilizar o citado sal de adição de ácido, por exemplo, como agente fomentador da resorção de substâncias activas através da mucosa nasal.



A presente invenção tem por objecto os sais de adição de ácido de taurina ou glicina amidada, e a preparação e a utilização dos mesmos sais.

A invenção proporciona, num aspecto, um sal de adição de ácido de um anião de taurina ou de glicina, cujo grupo amino está substituído por um grupo acilo de um ácido carboxílico de um 3 alfa-7 alfa-12 alfa-trihidroxi-esteróide e de um catião, que pode ser (a) de uma amina alifática, e neste caso quaisquer substituintes devem ter uma significação diferente de grupos carboxílicos; ou (b) de um alfa-aminoácido básico que tem um grupo alquileno divalente entre o grupo alfa-aminoácido e o outro grupo amino.

Os referidos sais serão designados a seguir como os sais de adição da presente invenção.

Noutro aspecto, a invenção proporciona um processo para a produção de um sal de adição de ácido da invenção, caracterizado pelo facto de se combinar a taurina ou a glicina cujo grupo amino está substituído por um grupo acilo de um ácido carboxílico de um 3 alfa-7 alfa-12 alfa-trihidroxi-esteróide, ou com (a) uma amina alifática, caso este em que quaisquer substituintes devem ter uma significação diferente de grupos carboxilo, ou então com (b) um alfa-aminoácido que tem um grupo alquileno divalente entre o grupo alfa-aminoácido e outro grupo amino.

A amina alifática pode ter, por exemplo, de 1 a 10 átomos de carbono.

A amina alifática pode ter um ou vários substituintes, porém convenientemente não terá substituintes.

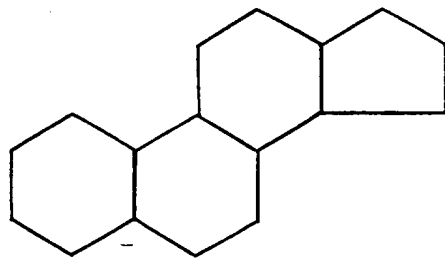
3
Wifama

O catião ii) deriva preferivelmente de um alfa-aminoácido. A basicidade pode ser proporcionada pelo grupo amino adicional.

O grupo amino básico pode estar alquilado, por exemplo com grupos metilo ou etilo e, portanto, estar presente sob a forma de grupo secundário ou terciário. O grupo alquilenodivalente, que se encontra entre o átomo de carbono, ao qual o grupo carboxi e o grupo alfa-amino estão unidos, e o segundo grupo amino, contém preferivelmente 3 a 4 átomos de carbono e é, por exemplo lisina.

A invenção relaciona-se especialmente com sais de adição de um ácido de uma amida de taurina ou de glicina, com um radical de ácido carboxílico que contém a estrutura de um 3 alfa, 7 alfa, 12 alfa-trihidroxisteróide e com um aminoácido básico.

As amidas de taurina ou de glicina com um radical de ácido carboxílico que contém a estrutura básica de um 3 alfa, 7 alfa, 12 alfa-hidroxiesteróide são geralmente conhecidas, por exemplo estão descritas em Kirk-Othmers Encyclopedia of Chemical Technology, 2ª edição, volume 3, páginas 480-488, em especial página 481, ou no Pedido de Patente Europeu N° 128 831. As referidas amidas possuem na sua molécula a estrutura básica da fórmula I



4
Wifama

de um esteróide, por exemplo com um radical alquilo em C₄ ramificado saturado ou com um radical alquilo em C₇ ramificado que tem uma ou duas ligações sem saturar, na posição 17, radicais que têm uma função carbonilo (-CO-) como substituinte, que está ligado como uma amida com taurina (-NH-CH₂-CH₂-SO₃H) ou com glicina (-NH-CH₂-CH₂-COOH). A estrutura básica tem noutras partes outros substituintes, em especial grupos hidroxil e grupos metilo.

A amida de taurina ou de glicina é, de preferência, ácido taurocólico ou ácido glicólico.

O processo da invenção pode ser efectuado de maneira convencional, tal como, por exemplo, para a formação de sal.

Se se desejar podem ser utilizados derivados reactivos da taurina ou glicina e/ou amina.

A reacção pode ser considerada como uma neutralização. Os sais de adição de ácido da invenção são, de preferência, ligeiramente básicos.

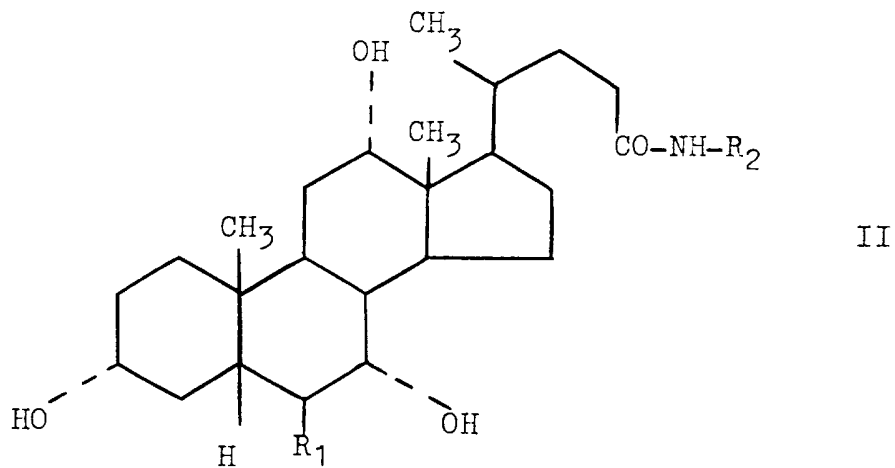
Os sais de adição de ácido preparam-se preferivelmente por combinação da taurina ou da glicina, cujo grupo amino está amidado com o radical de ácido carboxílico, num dissolvente, preferivelmente num dissolvente polar, por exemplo, água, com uma amina alifática ou com um aminoácido básico que contém um grupo amino básico ligado ao grupo alfa-amino do ácido carboxílico através de um grupo alquilenos bivalente, com posterior recuperação do sal formado.

A recuperação é vantajosamente efectuada por meio de secagem por congelação.

É conhecido um sal de adição de ácido de um aminoácido básico conjugado com um ácido carboxílico. Trata-se do mono [2-[[[(3-alfa, 5-beta, 7-alfa, 12-alfa)-3,7,12-trihidroxi-24-oxocolan-24-il]amino]-etanossulfonato, conhecido como ácido taurocólico, com 2-arginina e que está descrito no Pedido de Patente japonês N° 84141510, como componente de uma mistura destinada ao uso nas preparações cosméticas ou em composições alimentares. Na referida patente não se menciona o uso do citado sal em medicamentos.

A invenção proporciona especialmente sais de adição de ácido de uma amida de taurina ou de glicina com um ácido carboxílico conforme foi descrito acima, e com um aminoácido básico da lisina $H_2N-(CH_2)_4-CH(NH_2)-COOH$. A lisina pode estar presente na forma D ou na forma L, ou também como mistura das duas formas, por exemplo como racemato.

Como sais de adição de ácido preferidos, com lisina, podem ser mencionados os obtidos com ácidos carboxílicos conjugados com taurina ou com glicina, cujos aniões correspondem à formula II:-



na qual R_1-R_5 significa H ou OH e R_5 significa $-CH_2-COOH$ ou $-CH_2-CH_2-SO_3H$, e o catião tem a fórmula

6
Lisina



No componente de sal catiónico, o grupo $COOH$ e o grupo NH_2 comportam-se de maneira habitual em aminoácidos:- podem submeter-se à formação de Zwitterion.

De preferência $R_1=H$ e $R_2=-CH_2CH_2-SO_3^-$.

Nos mencionados sais de adição de ácido, a lisina pode estar presente sob a forma D, na forma L ou como mistura de ambas as formas, por exemplo como racemato.

Os ácidos que formam uma parte dos sais de adição de ácido e que se denominam também como ácido taurocólicos ou ácidos glicólicos, são obtidos, por exemplo, de fontes humanas ou animais, ou são produzidos por síntese.

Como exemplo de um composto da invenção pode-se citar o sal de adição do ácido taurocólico com lisina, também denominado lisinato do ácido taurocólico.

No pedido de patente alemão DE3623 747 A1 descrevem-se ácidos 3 alfa, 12 alfa-dihidroxi tauro- ou glico- colânicos e seus sais alcalinos, que têm, na posição 7, um grupo beta-hidroxi ou, em especial, o grupo 7 beta-4'aminobenzamido; os mencionados compostos são utilizados, devido à sua estrutura especial, para o isolamento selectivo e para a caracterização das proteínas provenientes de membranas biológicas.

Num aspecto ulterior, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica que contém pelo menos um agente farmacologicamente activo e um sal de adição de ácido de uma

7
Wifama

amina alifática ou de um alfa-aminoácido básico. As mencionadas composições serão denominadas, em seguida, como as composições farmacêuticas da invenção.

Constatou-se agora, de modo surpreendente, que os citados sais de adição de ácido são particularmente apropriados como excipientes em composições farmacêuticas que contêm substâncias activas, por exemplo substâncias activas peptídicas ou proteínicas, visto que os referidos sais exercem uma influência fomentadora da resorção das mencionadas substâncias activas.

Noutro aspecto, a invenção proporciona o mencionado sal de adição de ácido, por exemplo um sal de adição de ácido da invenção, como excipiente em composições farmacêuticas que contêm pelo menos uma substância activa.

Num aspecto ulterior, a invenção proporciona um processo para a produção de uma composição farmacêutica, que compreende a elaboração de um sal de adição de ácido ou de um anião de taurina ou de glicina, cujo grupo amino está substituído por um grupo acilo de um ácido carboxílico de um 3 alfa, 7 alfa, 12 alfa-trihidroxi-esteróide e de um catião ou de (a) uma amina alifática, em que quaisquer substituintes da referida amina devem ter uma significação diferente de um grupo carboxi, ou então de (b) um alfa-aminoácido básico.

As composições farmacêuticas podem ser produzidas de maneira convencional, utilizando, conforme se desejar, excipientes apropriados, por exemplo segundo a administração que se pretende, por exemplo, a administração oral, rectal ou endonasal.

As citadas composições podem ser preparadas, de forma conveniente, por técnicas convencionais para as formas habituais

8
Wifama

por exemplo como cápsulas, comprimidos, supositórios, pós dispersáveis, xaropes, elixires, ou como suspensões ou soluções, por exemplo para a administração por via entérica. Nos exemplos dados mais adiante descrevem-se os diluentes farmacêuticos apropriados. Podem ser utilizados, por exemplo, água, azeites endurecidos e ceras, lactose e também agentes de conservação apropriados, agentes de suspensão, agentes humectantes, agentes de granulação e de desintegração, agentes ligantes e agentes lubrificantes apropriados, a fim de proporcionar uma preparação farmacêutica elegante e agradável ao paladar.

As composições para uma terapêutica por inalação podem ser preparadas de forma convencional, por exemplo sob a forma de nebulizadores, vaporizadores e aerossóis. As doses unitárias podem ser obtidas através de um sistema de válvula medidora. As composições farmacêuticas da invenção estão destinadas de modo conveniente para a administração por via endonasal. Verificou-se que o cloreto de sódio é um excipiente especialmente interessante para as composições aquosas destinadas à aplicação endonasal, por exemplo em quantidades de 1 a 15 mg/ml.

As composições estão presentes, de forma conveniente, sob a forma de dosagem unitária ou podem ser divididas em dosagens unitárias, que contém cada uma, por exemplo, desde aproximadamente 0,1 até cerca de 100 mg do sal de adição de ácido; a quantidade exacta dependerá, por exemplo, do agente activo e do modo de administração. A proporção em peso entre o sal de adição de ácido da invenção e a substância activa está compreendida, de forma conveniente, por exemplo, entre cerca de 1:1 e cerca de 5000:1.

A invenção proporciona também sais de adição de ácido

9
Wifama

cujo componente de sal aniónico corresponde à formula II, e cujo componente de sal cationico é o outro aminoácido básico, como excipientes em composições farmacêuticas que contêm substâncias activas peptídicas ou proteínicas.

Os aminoácidos básicos podem estar presentes sob a forma D ou sob a forma L, ou também como mistura de ambas as formas, por exemplo como racemato.

Além dos sais de adição de ácido, entram em consideração como excipientes utilizáveis também os sais de adição da arginina, da ornitina e da delta-oxilisina. Todavia, os sais preferidos são os sais de adição de ácido de lisina.

A dose exacta da substância farmacologicamente activa pode ser determinada através de ensaios com animais ou em experiências clínicas convencionais. Por exemplo, pode-se determinar a dose em ensaios de biodisponibilidade comparando as citadas substâncias com outras formulações de efeito terapêutico conhecido, e elegendo a dose que produz os níveis de estado permanente ("steady state") da substância activa no plasma, comparáveis aos níveis terapeuticamente eficazes. A dose de substância activa compreende geralmente entre cerca de metade e certa da décima parte da dose de substância activa numa formulação comparativa, destinada ao mesmo modo de administração, mas que, todavia, não contém o agente fomentador da ressonância. As doses indicadas de péptidos estão compreendidas entre cerca de 2 microgramas e aproximadamente 20 mg.

Os sais de adição de ácido na invenção e aqueles sais usados nas composições farmacêuticas da invenção não são somente utilizáveis em combinação com as substâncias activas de péptidos de elevado peso molecular, insolúveis em água, por exemplo Sandimmun (marca registada)(ciclosporina A), mas

¹⁰
Wifama

também podem combinar-se de forma excelente com substâncias activas peptídicas de baixo peso molecular, por exemplo com somatostatinas, por exemplo SMS, ou em especial com calcitoninas, por exemplo com a calcitonina do salmão.

Os citados sais de adição de ácido podem ser empregados como excipientes em composições farmacêuticas numa quantidade de 0,1 a 10% em peso, de preferência desde 0,7 a 15% em peso.

As substâncias activas peptídicas ou proteínicas, com um peso molecular compreendido entre 1000 e 150000, são aplicadas, preferivelmente em combinação com os sais de adição de ácido da invenção.

Como péptidos fisiologicamente activos apropriados entram em consideração, por exemplo, as hormonas peptídicas como a insulina, a angiotensina, a vasopresina, a desmopresina, a felipresina, a protirelina, a hormona luteinizante liberadora de hormona, a corticotripina, a prolactina, a somatropina, a tirotropina, a hormona luteinizante, a ciclosporina A (Sandimmun, marca registada), a calcitonina, a somatostatina, a calicreína, a paratirina, o glucagon, a oxitonina, a gastrina, a secretina, o soro de gonadotropina, a hormona de crescimento, a eritropoietina, a angiotensina, a urogastrona e a renina; como proteínas fisiologicamente activas utilizáveis podem citar-se o interferon, a interleucina, a transferrina, a histaglobulina, a macrocortina e o factor de coagulação sanguínea VIII; como enzimas proteínicas, por exemplo, lisozima e uroquinasa; vacinas, tais como a vacina pertússica acelular e celular, a vacina de difteria, a vacina do tétano, a vacina anti-gripe; e toxóides, por exemplo a toxóide da difteria, a toxóide do tétano, e toxóides do factor fomentador da linfocitose. Dentre os polipéptidos anteriormente mencionados, preferem-se as hor-

monas peptídicas, as proteínas fisiologicamente activas, e as vacinas, preferindo-se entre as últimas mencionadas, em especial, as hormonas peptídicas, e dentre estas são preferidas as calcitoninas, as somatostatinas, a insulina, a hormonaluteinizante libertadora de hormona, a desmopresina, a vasopresina e a oxitocina; com mais preferência as calcitoninas e as somatostatinas.

O termo "somatostatinas" inclui os análogos ou os derivados das mesmas. Por derivados e análogos entendem-se os polipéptidos de cadeia linear, com pontes ou ligações cíclicas, nos quais se omitiram e/ou se substituíram uma ou mais unidades de aminoácido por um ou por vários outros radicais amino e/ou naqueles em que um ou vários grupos funcionais foram substituídos por um ou vários grupos funcionais e/ou naqueles em que um ou mais grupos foram substituídos por um ou por vários outros grupos isoestéricos. O termo abrange geralmente todos os derivados modificados de um péptido biologicamente activo que mostra uma actividade qualitativamente semelhante à actividade do péptido somatostatina sem modificação.

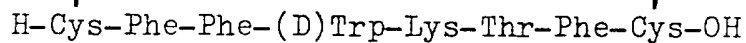
As somatostatinas preferidas são as seguintes:

- a) (D)Phe-Cys-Phe-(D)Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-ol
 (nome genérico: Octreotide)
- b) (D)Phe-Cys-Tyr-(D)Trp-Lys-Val-Cys-ThrNH₂
- c) (D)Phe-Cys-Tyr-(D)Trp-Lys-Val-Cys-TrpNH₂
- d) (D)Trp-Cys-Phe-(D)Trp-Lys-Thr-Cys-ThrNH₂
- e) (D)Phe-Cys-Phe-(D)Trp-Lys-Thr-Cys-ThrNH₂

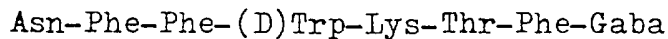
12
Wifama

- f) 3-(2-(Naftil))- $\overbrace{(\text{D})\text{Ala}-\text{Cys}-\text{Tyr}-(\text{D})\text{Trp}-\text{Lys}-\text{Val}-\text{Cys}-\text{ThrNH}_2}$
- g) $\overbrace{(\text{D})\text{Phe}-\text{Cys}-\text{Tyr}-(\text{D})\text{Trp}-\text{Lys}-\text{Val}-\text{Cys}-\beta\text{-Nal}-\text{NH}_2}$
- h) 3-(2-naftil) $\overbrace{\text{Ala}-\text{Cys}-\text{Tyr}-(\text{D})\text{Trp}-\text{Lys}-\text{Val}-\text{Cys}-\beta\text{-Nal}-\text{NH}_2}$
- i) $\overbrace{(\text{D})\text{Phe}-\text{Cys}-\beta\text{-Nal}-(\text{D})\text{Trp}-\text{Lys}-\text{Val}-\text{Cys}-\text{Thr}-\text{NH}_2}$

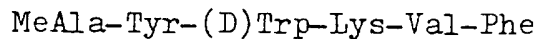
Outras somatostatinas preferidas são



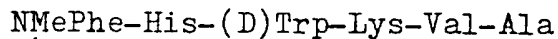
(vide Vale et al., Metabolism, 27, Supp.1, 139 (1978)).



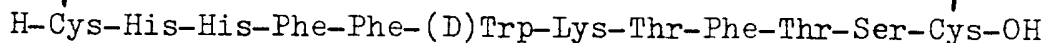
(vide Publicação de Pat. Europeia Nº 1295 e Pedido Nº 78 100 994.9).



(Vide Verber et al., Life Sciences, 34, 1371-1378 (1984) e Pedido de Patente Europeia Nº 82106205.6 (publicada como Nº 70 021)) conhecida também como ciclo (N-Me-Ala-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe).



(vide R.F.Nutt et al., Klin.Wochenschr. (1986) 64 (Suppl.VII)



(vide Pedido de Patente Europeia 200,188).



Os conteúdos de todas as publicações acima citadas, inclusive os compostos específicos estão incorporados como referência especificamente na presente memória descritiva.

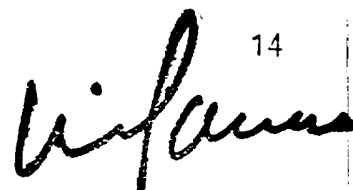
O termo análogo inclui também os correspondentes derivados que possuem radicais de açúcar.

Quando as somatostatinas possuem um radical de açúcar, este está acoplado preferivelmente ao grupo N-terminal e/ou pelo menos a um grupo amino presente na cadeia peptídica lateral, com maior preferência a um grupo N-terminal. Tais compostos e sua preparação estão descritos, por exemplo, em WO 88/02765.

Um composto conhecido, especialmente preferido, é o N^{alfa}-[alfa-glucosil-(1-4-deoxifructosil)]-DPhe-Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys-Thr-ol.

As somatostatinas são indicadas para aplicação no tratamento de perturbações com uma etiologia que compreende ou que está associada a uma secreção excessiva da hormona do crescimento (GH), por exemplo no tratamento da acromegalia, e no tratamento da diabetes mellitus, e para aplicação no tratamento de doenças gastro-intestinais, por exemplo no tratamento de úlceras peptídicas, de fístulas enterocutâneas e pancreaticocutâneas, na síndrome do aparelho digestivo irritável, na síndrome de amortecimento, na síndrome de diarreia aquosa, da pancreatite aguda e dos tumores que segregam a hormona gastrointestinal (por exemplo vipomas, glucagonomas, insulinomas, carcinóides e similares) e no tratamento de uma hemorragia gastro-intestinal.

Outra classe preferida de substâncias são as calcitoninas.



As calcitoninas são uma classe conhecida de polipéptidos de cadeia larga, farmacologicamente activos, que possuem diferentes efeitos farmacológicos documentados. A mencionada classe não contém somente as calcitoninas naturais, que podem ser obtidas por meio de extração, tais como a calcitonina humana, a calcitonina do salmão, a do porco, da galinha e da vaca, mas compreende igualmente diversos derivados e análogos, preparados por meio de síntese, por exemplo aqueles em que um ou vários radicais de aminoácido estão omitidos, substituídos, invertidos ou estão derivados de outra maneira, ou naqueles em que o radical N-terminal ou C-terminal está modificado. Diversas calcitoninas, por exemplo a calcitonina humana e a calcitonina do salmão, assim como a elcatonina, o análogo da calcitonina da enguia, podem ser obtidas no comércio e são geralmente utilizadas, por exemplo, no tratamento da doença de Paget, da hipercalcemia e da osteoporose.

No entanto, conforme se sabe de um modo geral, as formas de administração dos péptidos, inclusivé o desenvolvimento das formas de administração da calcitonina, apropriadas e eficazes apresentam numerosos problemas. Como péptidos, as calcitoninas, ao serem administradas por via oral são facilmente decompostas pelos sucos do aparelho digestivo. Além disso, penetram somente de forma difícil nas membranas mucosas do corpo, quer estas sejam as do estômago, do aparelho digestivo, da boca, do nariz ou do recto.

Na patente britânica 1.354.525, páginas 3, 1, 9-12, propõem-se a administração por via endonasal da calcitonina dos peixes, por exemplo da calcitonina do salmão, e a composição destinada para a inalação oral, porém não se dão os detalhes exactos acerca da possível composição para o uso por via nasal. E ainda menos se dão pormenores acerca da utilização ou da não utilização de um agente fomentador da ressonância.



Foi constatado agora que, quando se utilizam as composições farmacêuticas da invenção, consegue-se uma penetração da membrana mucosa pelas substâncias activas, por exemplo péptidos, e, por conseguinte, consegue-se uma biodisponibilidade comparável à que se obtém quando se empregam outros agentes fomentadores da ressonância, por exemplo taurocolato de sódio, podendo-se melhorar a citada ressonância com a presença de cloreto de sódio. Além disso, na administração por via endonasal das composições farmacêuticas, os novos fomentadores da ressonância consoante a invenção, contidos nas mencionadas composições, têm a vantagem de melhorarem a tolerabilidade local. Normalmente não provocam irritação na membrana mucosa, nem aumentam de forma significativa a frequência das oscilações ciliares.

A invenção proporciona, portanto, sais de adição de ácido já mencionados, numa composição farmacêutica adaptada ao transporte através da mucosa das substâncias activas peptídicas, preferivelmente para administração por via endonasal. A invenção proporciona igualmente as composições farmacêuticas que contêm as citadas substâncias activas.

No caso de serem destinadas à aplicação endonasal, as composições farmacêuticas são apresentadas, de preferência sob a forma de pós ou líquidos, e neste último caso podem ser especialmente aplicadas por meio de atomizadores. Os atomizadores representativos são em si conhecidos.

A dose da substância activa, por exemplo da substância peptídica a administrar, contida na composição de acordo com a invenção, dependerá desde logo da natureza da substância activa, do tipo de enfermidade a ser tratada, da frequência da dosagem pretendida e da actividade desejada.



Conforme se menciona no exemplo 4 mais adiante, a biodisponibilidade das calcitoninas, em especial da calcitonina do salmão (determinada pela medição da concentração no plasma), depois da aplicação por via endonasal segundo as prescrições da presente invenção, é alta e alcança geralmente valores superiores aos 400% dos valores verificados depois da aplicação com ausência de fomentador da ressonância, ou 67% do valor verificado com o melhor, porém apenas tolerável, dos fomentadores de ressonância conhecidos, cuja biodisponibilidade é de 600%. Por conseguinte, a dose a aplicar de acordo com a invenção será de aproximadamente, 4 vezes menos do que a dose necessária para o tratamento com ausência de fomentador da ressonância.

Até ao momento presente, administraram-se, aproximadamente, 10 a 400 U.I., uma vez ao dia, 3 vezes por semana, de calcitoninas, quando estas foram aplicadas por via endonasal com um agente fomentador da ressonância.

Para a aplicação por via endonasal de acordo com a invenção serão necessárias doses de cerca de 10 até cerca de 400 U.I., preferivelmente de cerca de 50 até cerca de 200 U.I., para administração aproximada de uma vez ao dia, até aproximadamente três vezes por semana; as doses são convenientemente administradas de uma só vez. Como alternativa, podem dividir-se as doses indicadas em 2 até 4 aplicações por dia, o que significa que para cada administração são necessárias doses de cerca de 2,5, até cerca de 200 U.E., de preferência desde aproximadamente 12,5 U.I. até aproximadamente 100 U.I.

O volume total da composição para administração por via endonasal, quando se trata de uma forma líquida, compreende preferivelmente cerca de 0,01 até 0,15 ml, em especial cerca de 0,1 ml, por exemplo 0,09 ml.

Assim, as composições da invenção, em volumes de doses de 0,1 ml, deverão conter, de preferência, entre 10 e aproximadamente 400 U.I., mais preferivelmente entre cerca de 50 e cerca de 400 U.I. de calcitonina, por exemplo de calcitonina de salmão, por 0,1 ml.

A invenção proporciona especialmente uma composição farmacêutica preparada de acordo com a invenção e contendo calcitonina de salmão destinada a ser utilizada no tratamento da doença de Paget, da hipercalcemia ou da osteoporose.

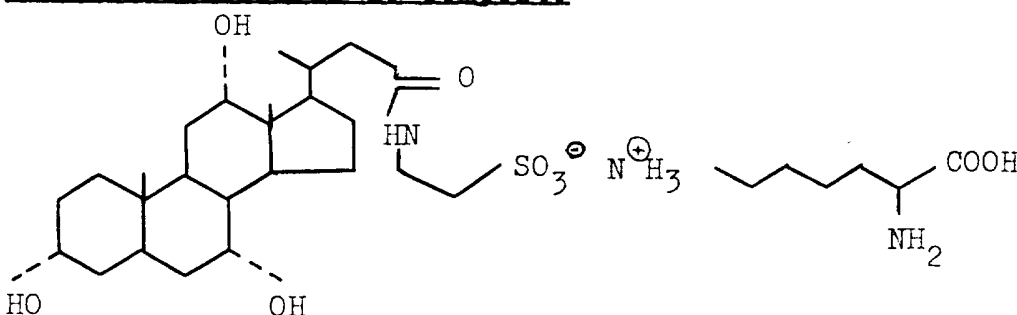
A invenção proporciona também um método para a administração de uma substância activa a um paciente, em que o mencionado método compreende a administração, a um doente desse género, de uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica preparada de acordo com a invenção.

A invenção proporciona, ulteriormente, a utilização de um sal de adição de ácido da invenção na preparação de uma composição farmacêutica.

EXEMPLO 1:

PREPARAÇÃO DO LISINATO DO ÁCIDO TAUCOCÓLICO

Fórmula estrutural do composto



1. Preparação do ácido taucocólico

Numa coluna cromatográfica (longitude: 30 cm, diâmetro

1 cm) suspenderam-se 10 gr de um permutador de catiões fortemente ácido em 50 ml de água desmineralizada. Em seguida, lavou-se a resina com água até atingir um pH de 1,0 a 6,0.

Dissolveram-se 3 g (0,0056 mol) do sal sódico do ácido taurocólico em 50 ml de água desmineralizada e verteu-se a mistura na coluna cromatográfica, com o que se obteve uma solução do ácido taurocólico; em seguida lavou-se a coluna com 50 ml de água desmineralizada até à neutralidade, ou seja, até um valor de pH de 6,0, obtendo-se assim uma solução límpida incolor de ácido taurocólico em 100 ml de água, com um valor de pH de 1,0.

2. Preparação do lisinato do ácido taurocólico

Dissolveram-se 0,85 g (0,0058 Mol) de L (-) lisina em 100 ml de água desmineralizada.

O valor do pH desta solução foi de 13-14. Em seguida verteu-se, com agitação, a solução de L(-)lisina na solução do ácido taurocólico, formando-se assim o sal.

Por meio de uma titulação verificou-se que a quantidade total de ácido se havia transformado em sal.

Em seguida liofilizou-se a solução do sal durante a noite, e assim se obteve um pó branco. Ponto de fusão 80°C (sinterização). O produto decompõe-se numa temperatura de 117°C .

Uma solução aquosa de 0,1 N tinha um valor de pH de 8,4. A lisina neutraliza o ácido taurocólico muito mais fortemente do que o NaOH (uma solução do taurocolato de sódio em água tem um valor de pH de 6,1).

Wifama

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ (ppm) : 4,04 (m, 1H, CH-OH); 3,88 (m, 1H, CH-OH); 3,69 (A, J = 7Hz, 1H, CH- α de lisina); 3,57 (A, J = 7 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-NHCO}$); 3,49 (m, 1H, CH-OH); 3,07 (t, J = 7 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{=SO}_3^-$); 3,01 (t, J = 7 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-}\epsilon$ de lisina); 2,4-1,05 (m, 28H, CH_2 y CH de β, γ , d-lisina e radical de ácido cólico); 0,98 (d, J = 7 Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-H}$ do radical ácido cólico); 0,91 (s, 3H, C- CH_3 do radical de ácido cólico); 0,7 (s, 3H, C- CH_3 do radical de ácido cólico).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3400 (S, H_2O); 3100-2800 (S, $\text{nu}^\times(-\text{NH}_3^+)$); 2070 (W, delta as + delta_{torsion} ($-\text{NH}_3^+$)); 1650 (s, delta_{as} (NH_3^+)); 1500 (m, nu_{as} ($-\text{COO}-$)); 1410 (m, nu_{sy} ($-\text{COO}-$)); 1220-1150 (s, nu_{as} ($-\text{SO}_3^-$)); 1040 (m, nu_{sy} ($-\text{SO}_3^-$)).

* "nu" é a indicação da letra grega ν

EXEMPLO 2

Solução destinada à aplicação por via endonasal

Calcitonina de salmão	110 U.I. a 4400 U.I.
Dihidrato de citrato de sódio	10,0 mg
Monohidrato do ácido cítrico	10,0 mg
Lisinato do ácido taurocólico	10,0 mg
Sal dissódico do ácido etileno-	
diaminotetraacético	1,0 mg
Cloreto de benzalconio	0,2 mg
Água	até 1,0 ml

Introduziu-se esta solução num dispositivo atomizador para pulverização, numa dosagem de 0,09 ml em cada narina (A quantidade de dosagem/narina é, por exemplo de cerca de 10 U.I.).

Em vez da calcitonina do salmão, podem ser formulados

também outros polipéptidos, por exemplo outras calcitoninas, em quantidades de, por exemplo, 4400 U.I. por ml. Da mesma maneira se pode formular também uma somatostatina.

EXEMPLO 3

Soluções para aplicação por via endonasal

Calcitonina de salmão	110 U.I. a 4400 U.I.
Cloreto de benzalconio	0,11 mg
Cloreto de sódio	8,5 mg
Cloridrato de lisinato do ácido taurocólico 0,1N até o valor de pH de 3,7	10,0 mg
Água	até 1,0 ml
Atmosfera de nitrogénio.	

A solução introduzida em ampolas é apropriada para a aplicação de quantidades de dosagem de 0,09 ml (quantidade de dosagem por narina, por exemplo, de 10 U.I.).

Em lugar da calcitonina de salmão podem ser empregados também outros polipéptidos, por exemplo outras calcitoninas, em quantidades de, por exemplo, até 4400 U.I. por mililitro.

EXEMPLO 4

Aplicou-se

a) uma dose de 100 U.I. de calcitonina de salmão por 0,09 ml de uma solução aquosa de acordo com o exemplo 2, misturada conforme a invenção com 1% em peso de lisinato do ácido taurocólico, e comparou-se esta



- b) com uma dose semelhante, que continha, em lugar do sal de lisinato de ácido taurocólico, 1% em peso de taurocolato de sódio, um fomentador de ressorção conhecido, muito eficaz, e com
- c) outra dose semelhante à que não continha nenhum fomentador de ressorção.

No esquema 1 indicam-se os resultados como mili-unidades internacionais de calcitonina de salmão por ml de plasma em relação ao prazo de aplicação em horas; as curvas a, b, e C correspondem às misturas indicadas acima. A avaliação da concentração da substância activa no plasma foi efectuada por experiência radio-imunológica.

As determinações da concentração de calcitonina de salmão foram efectuadas durante 6 horas posteriores à aplicação.

Em condições comparáveis, aplicaram-se quantidades de dosagem a 3 macacos Rhesus, em cada narina, de modo que a cada animal de ensaio aplicaram-se 200 U.I. de calcitonina de salmão.

Calculou-se a biodisponibilidade sobre o primeiro prazo de aplicação de 1 hora e relacionou-se com a referência. (=100%) :-

a	b	c
429%	637%	100%

As compatibilidades locais foram medidas em duas

Wifama

— experiências 1 e 2, com a composição a, e numa experiência com a composição b e c, medidas por microfotoscilografia* e foram expressas com Hz (Hertz). Compararam-se os resultados com a frequência de oscilação ciliar de animais sem tratamento (ensaio de controlo).

*) depois de 28 dias de aplicação endonasal a cobaias.

	a	b	c	ensaio de controlo
1.	12,59Hz \pm 0,05	0	10,55 \pm 0,91	11,95 \pm 0,58
2.	11,60Hz \pm 1,30	0		

A experiência está descrita com pormenores nos parágrafos seguintes:

Escovamento nasal e medição da frequência do batimento ciliar. Um processo in vitro para avaliação dos efeitos farmacológicos nos cílios humanos "Rutland J., Griffin W., Cole P., in: Chest 80, 6 de Dezembro de 1981, Suplemento; "Die Wirkung von Bronchospasmolytika auf die Ciliarfrequenz in vitro," Nonietzko N, Kasperek R., Kellner U., Petro J., Prax. Klin. Pneumol 37 (1983) 904-906.

A frequência de oscilação não é influenciada, nem pela composição a) preparada de acordo com a invenção, nem pela composição c) com ausência de fomentador da ressonância. Com a composição b) que continha um conhecido fomentador da ressonância, a oscilação foi detida.

Conclusão

A biodisponibilidade da calcitonina de salmão, ao ser aplicada em combinação com o agente fomentador da ressorção preparado de acordo com a invenção, é, quanto à variação biológica normal, idêntica à biodisponibilidade conseguida com uma combinação com taurocolato de sódio. Avantageira do agente fomentador da ressorção conforme a invenção, sobre o fomentador aqui citado é a excelente tolerabilidade do fomentador da invenção, o que representa um progresso considerável.

EXEMPLO 5:

Cápsulas destinadas à aplicação por via oral

Calcitonina de salmão	0,1 a 20 mg *
Lisinato do ácido taurocólico	50 mg
Celulose microcristalina	100 mg
Lactosa	50 mg

* 1 mg de substância activa corresponde a 4767 U.E.

EXEMPLO 6:

Supositórios para aplicação por via rectal

Calcitonina de salmão	0,0692 mg
Ácido cítrico anidro	0,78
Citrato dihidrato trissódico	0,50
Manitol	48,651
Lisinato de ácido taurocólico	30,0
Base para supositório A*	<u>1420,0</u>
	1500,0 mg

* Weitepsol (marca registada) H.12, um glicérido de ácido gordo (C₁₀₋₁₈) linear; ponto de fusão; 32-33,5; ordem de solidificação 29-33°C. Pode ser obtido na Companhia Dynamit Nobel, República Federal da Alemanha.



REIVINDICAÇÕES:

1ª- Processo para a preparação de um sal de adição de ácido, caracterizado pelo facto de se fazer reagir a taurina ou a glicina, cujo grupo amino está substituído por um grupo acilo de um ácido carboxílico de um 3 alfa, 7 alfa, 12 alfa-tri-hidroxi-esteróide, ou com (a) uma amina alifática substituída, em que quaisquer substituintes da citada amina devem ter um significado diferente de grupos carboxi, ou com (b) um alfa-aminoácido básico que tem um grupo alquilenos bivalente entre o grupo alfa-aminoácido e outro grupo amino.

2ª- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de, como produto final um sal de adição de ácido que compreende um anião (i) de uma taurina ou de glicina, cujo grupo amino está substituído por um grupo acilo de um ácido carboxílico de um 3 alfa, 7 alfa, 12 alfa-tri-hidroxi-esteróide e de um catião (ii), quer proveniente (a) de uma amina alifática, em que quaisquer substituintes da citada amina devem ter um significado diferente de grupos carboxi; quer (b) de um alfa-aminoácido básico que tem um grupo alquilenos bivalente entre o grupo de alfa-aminoácido e outro grupo amino.

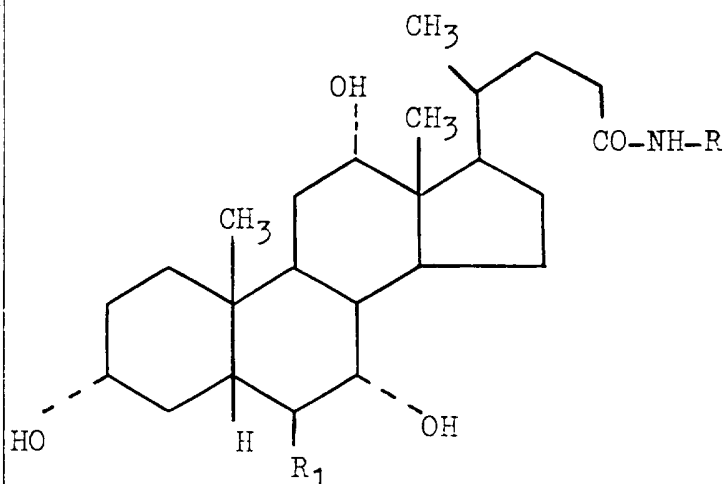
3ª- Processo para a preparação dum sal de adição de ácido de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo facto de o anião derivar do ácido taurocólico ou do ácido glicólico.

4ª- Processo para a preparação dum sal de adição de ácido de acordo com as reivindicações 2 ou 3, caracterizado pelo facto de o anião derivar de um alfa-aminoácido básico,

que tem um grupo alquilenos bivalente entre o grupo de alfa-aminoácido e o outro grupo amino.

5ª- Processo para a preparação dum sal de adição de ácido de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo facto de o catião derivar de lisina.

6ª- Processo para a preparação dum sal de adição de ácido, caracterizado pelo facto de derivar de um anião de fórmula II



II

na qual $R_1 = H$ ou OH e

$R_2 = CH_2-COO^-$ ou $-CH_2-CH_2-SO_3^-$
e de um catião da fórmula



7ª- Processo para a preparação de um sal de adição de ácido de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo facto de, como produto final, se obter um sal do ácido tauro-



cólico ou glicólico e de lisina .

8ª- Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo facto de, como produto final se obter o lisinato do ácido taurocólico.

9ª- Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado pelo facto de se empregar, como ingrediente auxiliar pelo menos uma sal de adição de ácido de um anião de taurina ou glicina, cujo grupo amino está substituído por um grupo acilo de um ácido carboxílico de um 3 alfa, 7 alfa, 12 alfa-tri-hidroxi-esteróide, e de um catião de/ou (a) uma amina alifática, devendo quaisquer substituintes da mencionada amina ter um significado diferente de grupos carboxi, ou então (b) um alfa-aminoácido básico.

10ª- Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado pelo facto de se misturar pelo menos uma substância farmacologicamente activa e um sal de adição de ácido de um anião de taurina ou glicina cujo grupo amino é substituído por um grupo acilo de um ácido carboxílico de um 3 alfa, 7 alfa, 12 alfa-tri-hidroxi-esteróide e de um catião proveniente ou a) de uma amina alifática, em que qualquer dos substituintes da citada amina deve ter um significado diferente de grupos carboxi, ou então de (b) um alfa-aminoácido básico.

11ª- Processo para a preparação duma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo facto de o sal nela incorporado ser como se definiu em qualquer das reivindicações 1 a 8.

12ª- Processo para a preparação de uma composição farmacêutica de acordo com as reivindicações 10 ou 11 caracte-



rizado pelo facto de a substância farmacologicamente activa ser uma calcitonina.

13^a- Processo para a preparação duma composição farmacêutica de acordo com as reivindicações 10 ou 11, caracterizado pelo facto de a substância farmacologicamente activa ser um octreótido.

14^a - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações 10 a 13, caracterizado pelo facto de a proporção entre o referido sal e a substância farmacologicamente activa estar compreendida entre 1:1 e 5000:1.

15^a- Processo para a preparação de uma composição farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações 10 a 14, caracterizado pelo facto de a composição obtida ser adaptada para ser administrada sob a forma de dosagem unitária, em que cada dose contém aproximadamente 0,1 a 100 mg do sal.

16^a- Processo para a preparação de uma composição farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações 10 a 15, caracterizado pelo facto de a composição final ser adaptada para administração por via endonasal.

17^a- Processo para a preparação de uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo facto de se lhe conferir a forma de uma solução aquosa que contém cloreto de sódio.

18^a- Processo para a preparação de uma composição farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações 10 a 15, caracterizado pelo facto de a composição final ser adaptada para administração por via oral.



19^a - Processo para a preparação de composições farmacêuticas de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo facto de como excipiente, se empregar um sal de adição de ácido de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 8, o qual é misturado com, pelo menos, uma substância activa.

20^a - Processo de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo facto de o referido sal de adição ser empregado como excipiente que se mistura com substâncias activas peptídicas ou proteínicas.

21^a - Processo de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo facto de se empregar o mencionado sal de adição de ácido como excipiente das composições farmacêuticas que contêm substâncias activas peptídicas solúveis em água.

22^a - Processo de acordo com as reivindicações 20 ou 21, caracterizado pelo facto de se empregar o citado sal de adição de ácido como excipiente das composições farmacêuticas que contêm calcitonina de salmão como substância activa peptídica

23^a - Processo de acordo com qualquer das reivindicações 19 a 22, caracterizado pelo facto de o referido sal de adição de ácido ser usado como excipiente em composições farmacêuticas que contêm 2 microgramas a 20 mg do composto peptídico activo sob a forma de dose unitária.

24^a - Processo de acordo com qualquer das reivindicações 19 a 23, caracterizado pelo facto de se empregar o mencionado sal de adição de ácido numa quantidade de 0,1 a 10% em peso como excipiente das composições farmacêuticas.

25^a - Processo de acordo com qualquer das reivindicações 19 a 24, caracterizado pelo facto de o mencionado sal de



adição de ácido ser usado como excipiente numa composição farmacêutica apropriada para o transporte de substâncias activas peptídicas através de membranas mucosas.

26^a- Processo de acordo com qualquer das reivindicações 19 a 25, caracterizado pelo facto de o citado sal de adição de ácido ser usado como excipiente numa composição farmacêutica para administração por via endonasal.

27^a- Processo de acordo com qualquer das reivindicações 19 a 26, caracterizado pelo facto de o referido sal de adição de ácido ser usado como excipiente numa composição farmacêutica sob a forma de pó ou de líquido.

28^a- Processo de acordo com qualquer das reivindicações 19 a 27, caracterizado pelo facto de o mencionado sal de adição de ácido ser usado como excipiente numa composição farmacêutica que se destina a ser aplicada com um atomizador.

Lisboa, 28 de Abril de 1989

O Agente Oficial da Propriedade Industrial



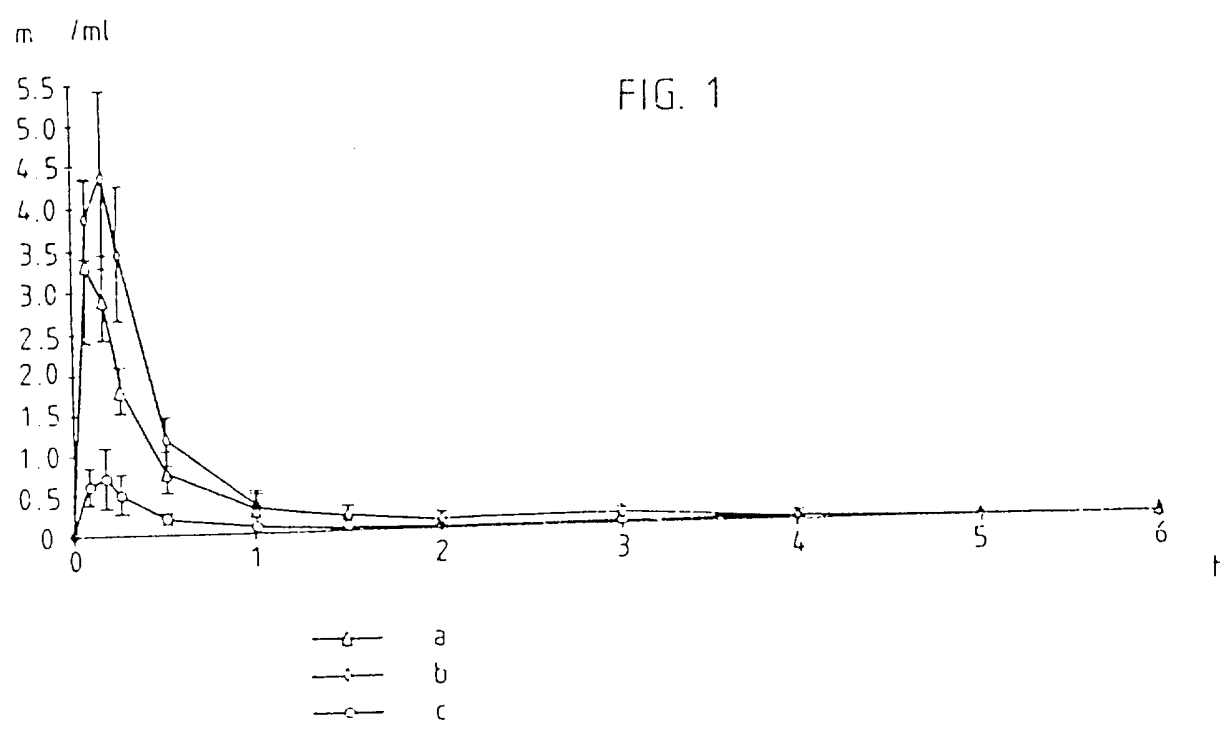
Américo da Silva Carvalho

Agente Oficial da Propriedade Industrial

Rua Castilho, 201 - 3.º Esq.

Telef. 65 13 39 - 1000 LISBOA

DESENHO UNICO



Sandoz, S.A.