



INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) Número de Publicação: **PT 1492539 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 31/55 (2006.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

| | |
|--|--|
| (22) Data de pedido: 2003.03.28 | (73) Titular(es): JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. 30,TURNHOUTSEWEG B-2340 BEERSE BE |
| (30) Prioridade(s): 2002.04.02 US 369285 | |
| (43) Data de publicação do pedido: 2005.01.05 | (72) Inventor(es): SEAN LILIENFELD US ELANE M. GUTTERMAN US ROYSTON JOHN GLASSPOOL CH |
| (45) Data e BPI da concessão: 2006.06.28 011/2006 | (74) Mandatário: MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA PT |

(54) Epígrafe: **TERAPIA DE ESTATINA PARA INTENSIFICAR A MANUTENÇÃO COGNITIVA**

(57) Resumo:

RESUMO

"TERAPIA DE ESTATINA PARA INTENSIFICAR A MANUTENÇÃO COGNITIVA"

A presente invenção refere-se a um método para tratar demência ou uma perturbação da memória, compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de galantamina (I) e de uma estatina (II). A invenção refere-se suplementarmente a produtos contendo como primeiro ingrediente activo galantamina (I) e como segundo ingrediente activo uma estatina (II), na forma de preparações combinadas para utilização simultânea, separada ou sequencial no tratamento de pacientes que sofrem de doença de Alzheimer ou de demências relacionadas; a composições e utilizações farmacêuticas relacionadas.

DESCRIÇÃO

“TERAPIA DE ESTATINA PARA INTENSIFICAR A MANUTENÇÃO COGNITIVA”

Área da invenção

A presente invenção refere-se a um método para tratar demência ou uma perturbação da memória, compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de galantamina (I) e de uma estatina (II). A invenção refere-se suplementarmente a produtos contendo como primeiro ingrediente activo galantamina (I) e como segundo ingrediente activo uma estatina (II), na forma de preparações combinadas para utilização simultânea, separada ou sequencial no tratamento de pacientes que sofrem de doença de Alzheimer ou de demências relacionadas; a composições e utilizações farmacêuticas relacionadas.

Contexto da invenção

A doença de Alzheimer (AD) é uma perturbação neurodegenerativa crónica caracterizada por perda de memória e demência. Tal como no caso da AD, as demências não do tipo Alzheimer estão associadas a perda de memória e demência. As demências AD e não AD também são frequentemente acompanhadas de sintomas comportamentais, psiquiátricos e/ou psicológicos incluindo psicose, depressão, ansiedade e agitação e outras alterações de humor e privação social. De facto, os sintomas comportamentais, psiquiátricos e/ou psicológicos de demência podem ocorrer em 60-90% dos pacientes com doença de Alzheimer (AD) ou outras doenças que provocam demência e são importantes de forma crítica, uma vez que são a fonte

de "stress" significativo do prestador de cuidados e podem contribuir para a síndrome de Burnout do prestador de cuidados.

As manifestações clínicas comportamentais, psiquiátricas e/ou psicológicas associadas a demência ou a uma perturbação da memória, mais particularmente a doença de Alzheimer (AD), podem ser avaliadas através de escalas clinicamente aceites, por exemplo, a Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica, a Escala de Avaliação Não Cognitiva da Doença de Alzheimer, a Avaliação Relativa da Sintomatologia Global, a Escala de Perturbações Comportamentais em Demência, o Inventário Neuropsiquiátrico, a Escala de Cornell para Depressão em Demência, o Inventário de Agitação de Cohen-Mansfield, a Escala de Depressão Geriátrica, a Escala de Avaliação Comportamental, a Avaliação de Incapacidade em Demência, o tempo destinado à Prestação de cuidados e a Escala de Avaliação do Humor em Demência.

O tratamento de manifestações comportamentais, psiquiátricas e/ou psicológicas em pacientes com demência ou uma perturbação da memória nos cenários de atenção primária, hospitalar e de clínica inclui a utilização de antipsicóticos, antidepressivos, ansiolíticos e anti-epilépticos/anticonvulsivos, tais como carbamazepina e ácido valpróico.

A acetilcolinesterase (AChE) é uma enzima que desempenha um papel essencial na neurotransmissão colinérgica (acetilcolina). Fisiologicamente, a hidrólise da acetilcolina em acetato e colina serve para inactivar moléculas de acetilcolina libertadas de terminais sinápticos e, desse modo, para terminar o acontecimento de sinalização sináptica iniciado pela libertação de acetilcolina (ACh) a partir dos terminais de nervos. Os

inibidores da AChE constituem uma classe de compostos que inibem a enzima que degrada a acetilcolina. Assim, ao inibir a AChE, o tempo de permanência da acetilcolina na sinapse é prolongado e, conseqüentemente, a acção da acetilcolina é intensificada. Inibidores da acetilcolinesterase incluem galantamina, rivastigmina, donepezilo e tacrina.

A galantamina, também conhecida como (4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexa-hidro-3-metoxi-11-metil-6H-benzofuro-[3a,3,2-ef][2]benzazepino-6-ol, é uma substância orgânica de ocorrência natural, que pode ser derivada de bolbos da campânula-branca comum e de várias plantas *Amaryllidaceae* e que também pode ser preparada sinteticamente. Mais recentemente, a galantamina tem sido objecto de avaliação clínica para o tratamento sintomático de sinais neurológicos e comportamentais associados a Doença de Alzheimer, e presentemente está aprovada ou tem aprovação pendente para comercialização em muitos mercados mundiais com a marca registada REMINYL®.

A farmacologia conhecida da galantamina inclui uma capacidade para inibir a AChE. O valor terapêutico de um inibidor da AChE, como galantamina, deriva do facto de, no cérebro de pacientes com AD, alguns dos neurónios que libertam ACh como mensageiro de sinalização sináptica (neurotransmissor) apresentarem disfunções ou não estarem funcionais, devido a morte celular ou degeneração sináptica. Os inibidores da AChE intensificam a actividade sináptica mediada pela ACh nesta circunstância patológica ao prolongarem o tempo em que as moléculas de ACh libertadas pelos restantes terminais sinápticos funcionais permanecem disponíveis para activarem receptores da ACh na membrana dos neurónios pós-sinápticos. A galantamina é um inibidor reversível da colinesterase. A galantamina

interage competitivamente com a enzima, acetilcolinesterase, e exibe uma selectividade de 10 até 50 vezes para acetil- *versus* butiril-colinesterase.

Mais recentemente, foram descobertas novas propriedades farmacológicas da galantamina sugerindo que a galantamina pode intensificar a actividade da ACh por mecanismos independentes da sua capacidade para inibir a AChE, como modulação alostérica de receptores nicotínicos. Também foi relatado que a galantamina tem benefícios nos sintomas comportamentais e psiquiátricos da AD.

A galantamina tem sido utilizada para o tratamento de algumas doenças crónicas em que poderá ser necessário o tratamento durante toda a vida. Verificou-se que a galantamina é eficaz no tratamento de perturbações artríticas; síndromas de fadiga; mania; esquizofrenia; disfunção da memória, incluindo doença de Alzheimer (US 4 663 318); alcoolismo; dependência da nicotina; perturbações da atenção (WO 99/21561) e cansaço aéreo.

As estatinas inibem a 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, a enzima limitadora da velocidade na biossíntese do colesterol, e são úteis no tratamento e prevenção de hipercolesterolemia, hiperlipidemia, aterosclerose e afins.

Foi posta a hipótese de existir uma relação entre o colesterol e a produção de β -amilóide, uma proteína que se concentra nos cérebros de pacientes com doença de Alzheimer; as estatinas podem reduzir a produção de β -amilóide. Descobertas sugestivas são as seguintes:

- Os pacientes que tomam estatinas (inibidores da HMG coenzima-A redutase) têm menor predominância de doença de Alzheimer e demência prováveis.

- O colesterol aumenta a produção do péptido β -amilóide nos cérebros de coelhos e ratinhos.
- As estatinas diminuem a produção do péptido β -amilóide em neurónios do cérebro em cultura e em cérebros de animais vivos (porquinhos-da-índia).
- Pacientes com colesterol com elevado teor de lipoproteínas de baixa densidade exibem β -amilóide no soro decrescida quando tratados com lovastatina a 40 ou 60 mg num ensaio clínico aleatorizado e controlado com placebo.

Resumo da invenção

A presente invenção refere-se a um método de tratamento de demência ou de uma perturbação da memória, compreendendo a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de galantamina (I) e de uma estatina (II). Tipicamente, a demência é demência resultante de Doença de Alzheimer (AD). Estudou-se o efeito de estatinas na manutenção cognitiva em pacientes com doença de Alzheimer e a segurança da co-administração de estatinas e galantamina em ensaios clínicos de galantamina aleatorizados durante 5 até 6 meses. Verificou-se que a utilização combinada de uma estatina e galantamina aumenta o benefício cognitivo em comparação com o obtido apenas com galantamina.

A estatina (II) é seleccionada do grupo que compreende simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina, atorvastatina ou rosuvastatina, ou uma forma de sal de adição ácido terapêuticamente activo de qualquer uma das anteriores. Esses sais compreendem formas de sal que os ingredientes activos (II) são capazes de formar com ácidos apropriados, tais como, por exemplo, ácidos inorgânicos,

como ácidos halogenídricos, por exemplo, ácido clorídrico ou bromídrico; sulfúrico; nítrico; fosfórico e ácidos afins; ou ácidos orgânicos, tais como, por exemplo, acético, propanóico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanossulfônico, etanossulfônico, benzenossulfônico, p-toluenossulfônico, ciclâmico, salicílico, p-aminossalicílico, pamóico e ácidos afins. A galantamina (I) pode ser convenientemente utilizada na forma do sal bromidrato (1:1).

Preferivelmente, a quantidade de estatina (II) é igual ou inferior à que está aprovada em monoterapia com essa estatina (II).

Os produtos mais preferidos são aqueles em que a quantidade de galantamina (I) como base é 8, 16 ou 24 mg por forma galénica.

A presente invenção também se refere a produtos contendo como primeiro ingrediente activo galantamina (I) e como segundo ingrediente activo uma estatina (II), na forma de preparações combinadas para utilização simultânea, separada ou sequencial no tratamento de pacientes que sofrem de demência ou de uma perturbação da memória.

A presente invenção também diz respeito a composições farmacêuticas compreendendo um transportador, como primeiro ingrediente activo galantamina (I) e como segundo ingrediente activo uma estatina (II), preferivelmente cada um numa quantidade que produz um efeito terapêutico em pacientes que sofrem de demência ou de uma perturbação da memória. A invenção também diz respeito a um processo para preparar as composições farmacêuticas acima mencionadas.

Suplementarmente, a presente invenção também diz respeito à utilização de uma estatina (II) para a preparação de um medicamento destinado a intensificar o

efeito terapêutico da galantamina (I) em pacientes que sofrem de demência ou de uma perturbação da memória.

Descrição pormenorizada da invenção

Tal como é aqui utilizado, o termo "demência" inclui a deterioração de processos intelectuais e de outros processos mentais, independentemente da causa subjacente que enfraquece actividades diárias e que resulta de uma deficiência num desempenho previamente bem sucedido. Exemplos adequados de demência incluem, mas não se limitam a estes, demência em resultado de doença de Alzheimer, demência relacionada com o sistema vascular, demência relacionada com múltiplos enfartes, demência resultante de traumatismo craniano, demência resultante de danos difusos no cérebro, demência pugilística, demência resultante de doença de Huntington, demência resultante de alcoolismo, demência resultante de doença da matéria branca difusa, demência associada a doença de Parkinson, demência resultante de doença de corpos de Lewy, demência resultante de doença de Pick, demência resultante de degeneração de múltiplos sistemas, demência resultante de paralisia supranuclear progressiva, demência associada ao complexo de Guam ALS-Parkinson-Demência, demência do lobo frontal e demência resultante de degeneração corticobasal.

Tal como é aqui utilizado, o termo "perturbação da memória" inclui perda de memória, deterioração mental, capacidade mental diminuída e perda de conhecimento.

O termo "quantidade terapêuticamente eficaz", tal como é aqui utilizado, significa a quantidade de composto ou agente farmacêutico activo que induz a resposta biológica ou medicinal num sistema tecidual, animal ou humano, pretendida por um investigador, veterinário, médico ou

outro clínico, que inclui atenuação dos sintomas da doença ou perturbação a ser tratada. Mais particularmente, na presente invenção dirigida a uma terapia de combinação compreendendo a administração de galantamina com uma ou mais estatinas, "quantidade terapeuticamente eficaz" significa a quantidade da combinação de agentes tomados em conjunto de modo que o efeito combinado induza a resposta biológica ou medicinal desejada. Por exemplo, a quantidade terapeuticamente eficaz de galantamina e simvastatina será a quantidade de galantamina e a quantidade da simvastatina que, quando tomadas em conjunto ou sequencialmente, terão um efeito combinado que é terapeuticamente eficaz. Suplementarmente, o experimentado na área reconhecerá que, no caso de co-terapia com uma quantidade terapeuticamente eficaz, tal como no exemplo acima, a quantidade da galantamina e/ou a quantidade de simvastatina individualmente poderão ou não ser terapeuticamente eficazes.

Tal como é aqui utilizado, pretende-se que o termo "composição" abranja um produto compreendendo os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, bem como qualquer produto que resulte, directamente ou indirectamente, de combinações dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas.

Os componentes individuais da combinação podem ser administrados por qualquer meio adequado, simultaneamente, sequencialmente, separadamente ou numa única formulação farmacêutica. Quando a galantamina e a(s) estatina(s) são administradas em formas galénicas separadas, o número de dosagens administradas por dia para cada composto pode ser igual ou diferente. A galantamina e a(s) estatina(s) podem ser administradas por vias de administração iguais ou diferentes. Exemplos de métodos de administração adequados

incluem, mas não se limitam a estes, oral, intravenoso (iv), intramuscular (im), subcutâneo (sc), transdérmico e rectal. Os compostos também podem ser administrados directamente no sistema nervoso, incluindo, mas não se limitando a estas, as vias de administração intracerebral, intraventricular, intracerebroventricular, intratecal, intracisternal, intra-espinal e/ou peri-espinal, por distribuição através de agulhas e/ou cateteres intracranianos ou intravertebrais com ou sem dispositivos de bombeamento. A galantamina e a(s) estatina(s) podem ser administradas de acordo com regimes simultâneos ou alternados, em instantes iguais ou diferentes no decurso da terapia, concomitantemente em formas divididas ou únicas. Em consequência, entender-se-á que a presente invenção abrange todos esses regimes de tratamento simultâneo ou alternado, e o termo "administração" deve ser interpretado em conformidade.

Dosagens e regimes de dosagem óptimos a serem administrados podem ser facilmente determinados pelos experimentados na área e irão variar com o modo de administração, a potência da preparação e o avanço do estado de doença. Adicionalmente, factores associados ao paciente particular a ser tratado, incluindo o sexo, idade, peso, dieta, actividade física, altura da administração e doenças concomitantes do paciente, resultarão na necessidade de ajustar dosagens e/ou regimes.

Exemplo

O objectivo consistiu em avaliar o efeito de estatinas na manutenção cognitiva em pacientes com doença de Alzheimer em ensaios clínicos de galantamina aleatorizados durante 5 e 6 meses.

Concepção do estudo

- Os dados foram combinados de 3 ensaios clínicos duplos cegos e controlados com placebo limitados a pacientes tratados com galantamina 24 mg diariamente ou placebo.
- Os pacientes foram distribuídos em categorias com base no estado de galantamina e utilização de qualquer estatina.

Resultados de eficácia

- Avaliaram-se alterações na sub-escala cognitiva da Escala de Avaliação de Doença de Alzheimer com 11 itens padrão (ADAS-cog/11) utilizando a última observação efectuada (LOCF).
- Fizeram-se comparações entre subgrupos de pacientes para controlar factores de confusão relevantes.

Resultados de segurança

- Calcularam-se taxas de efeitos secundários adversos habitualmente ligados a inibidores da acetilcolinesterase, incluindo náusea, diarreia, anorexia e vómitos, bem como qualquer um destes sintomas gastrointestinais, e comparou-se o risco relativo de galantamina com uma estatina versus galantamina isoladamente.
- Calcularam-se taxas de acontecimentos adversos habitualmente ligados a estatinas, incluindo dores nas costas, câibras nas pernas, dor esquelética, atrofia muscular, fraqueza muscular e mialgia, bem como qualquer um destes sintomas músculo-esqueléticos, e

comparou-se o risco relativo de galantamina com uma estatina *versus* uma estatina isoladamente.

- Calcularam-se taxas de acontecimentos adversos habitualmente ligados a inibidores da acetilcolinesterase ou estatinas, incluindo dor abdominal ou dor de cabeça, e compararam-se os riscos relativos de galantamina com uma estatina *versus* galantamina isoladamente e *versus* uma estatina isoladamente.

Limitações

Como medicação concomitante, os padrões de utilização de estatinas foram heterogêneos quanto à dose, tipo e duração. O estudo não tinha capacidade para examinar efeitos de estatinas.

Resultados

Características de grupos de tratamento com fármacos

Os dados demográficos de referência e características dos pacientes de cada grupo de tratamento estão resumidos na tabela 1.

Tabela 1. Características de grupos de tratamento com fármacos

| | ESTATINA + GAL 24, n=42 | só ESTATINA, n=50 | só GAL 24, n=614 | Nenhuma, n=619 | valores p¹ |
|---|--|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------|------------------------------|
| Ensaio combinado | Percentagem | Percentagem | Percentagem | Percentagem | |
| Sexo, % mulheres | 47,6% | 58,0% | 66,3% | 63,0% | 0,063 |
| | Média (DP) | Média (DP) | Média (DP) | Média (DP) | |
| Idade em anos ² | 72,4 (8,4) | 74,0 (7,8) | 75,7 (7,9) | 75,2 (8,2) | 0,045 |
| Referência ADAS-Cog | 26,8 (11,3) | 25,7 (8,9) | 26,5 (10,1) | 26,8 (10,6) | 0,852 |
| Colesterol total | 218,0 (47,2) | 219,3 (38,1) | 228,3 (43,6) | 224,6 (43,8) | 0,177 |
| Referência MMSE ⁴ | 18,2 (4,1) | 18,4 (3,8) | 18,7 (3,8) | 18,7 (4,0) | 0,784 |
| | Percentagem | Percentagem | Percentagem | Percentagem | |
| Gravidade de AD, % ligeira ⁴ | 61,9% | 66,0% | 64,8% | 64,9% | 0,98 |
| Todos os valores são médias (DP) a menos que indicado em contrário. | | | | | |
| ¹ Os valores p baseiam-se em análise da variância para variáveis contínuas e de qui-quadrado para variáveis categóricas. | | | | | |
| ² Comparações em pares significativas a $p \leq 0,05$: Estatina + GAL versus só GAL; Estatina + GAL versus Nenhuma. | | | | | |
| ³ Devido a dados em falta N=1311. | | | | | |
| ⁴ Exame do Estado Mini-Mental (MMSE): ligeiro (MMSE \geq 18) em contraste com moderado (MMSE<18). | | | | | |

A proporção de pacientes que tomou estatinas foi 6,9% (n=92).

Os subgrupos de estatinas tiveram uma proporção inferior de mulheres ($p = 0,06$).

O grupo Estatina + GAL era 3 anos mais novo do que os grupos não estatina ($p=0,05$).

Os grupos foram semelhantes quanto às pontuações cognitivas da referência e colesterol total.

A distribuição do tipo de estatina por grupos está apresentada na Tabela 2.

Tabela 2. Distribuição do Tipo de Estatina em Ensaio Clínico de Galantamina em Pacientes Tratados com Estatinas (n=92)

| | ESTATINA + GAL 24 ¹ | só ESTATINA ² | TOTAL | Valor p ³ |
|---|-----------------------------------|--------------------------|-----------------|----------------------|
| Tipo de Estatina⁴ | percentagem (n) | percentagem (n) | percentagem (n) | |
| atorvastatina | 2,4% (1) | 18,0% (9) | 10,9% (10) | 0,135 |
| fluvastatina | 11,9% (5) | 8,0% (4) | 9,8% (9) | |
| Lovastatina | 21,4% (9) | 24,0% (12) | 22,8% (21) | |
| Pravastatina | 26,2% (11) | 16,0% (19) | 20,7% (19) | |
| simvastatina | 38,1% (16) | 34,0% (17) | 35,9% (33) | |
| | 100% (42) | 100% (50) | 100% (92) | |
| ¹ Pacientes tratados com galantamina 24 mg/dia e uma estatina como medicação concomitante | | | | |
| ² Pacientes tratados com placebo e uma estatina como medicação concomitante | | | | |
| ³ Valor p baseado em qui-quadrado | | | | |
| ⁴ Nos 10 pacientes tratados com estatinas que utilizaram 2 tipos, só foi codificada a primeira estatina utilizada. | | | | |

Os pacientes foram tratados com 5 estatinas diferentes (simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina, atorvastatina), sem diferenças significativas quanto à distribuição por grupo de estatina ($p = 0,135$).

A simvastatina teve a frequência mais elevada de utilização (38,1% no grupo Estatina + GAL e 34% no grupo só Estatina). As estatinas que produziram as maiores reduções no colesterol de lipoproteínas de baixa densidade no soro (simvastatina e atorvastatina) foram utilizadas por uma proporção mais elevada de pacientes no grupo só Estatina (40,5% no grupo Estatina + GAL e 52% no grupo só Estatina). As estatinas que penetram no sistema nervoso central (simvastatina e lovastatina) foram utilizadas por uma proporção semelhante de pacientes em ambos os grupos de

estatina (59,5% no grupo Estatina + GAL e 58% no grupo só Estatina).

Eficácia do tratamento com estatinas e galantamina (análise com intenção de tratar)

O estado cognitivo melhorou nos grupos só GAL (-0,88, EP 0,25) e Estatina + GAL (-2,85, EP 0,91).

O estado cognitivo decresceu nos grupos só placebo (2,24, EP 0,24) e só Estatina (1,98, EP 0,85).

O efeito de só GAL foi altamente significativo ($p < 0,001$), o efeito das estatinas não foi significativo ($p = 0,083$) e a interacção de estatina e galantamina não foi significativa ($p = 0,183$).

O efeito de Estatina + GAL aparentou ser superior a só GAL ($p=0,037$) em comparações em pares sem ajustamento para comparações múltiplas.

Estes resultados basearam-se em ANOVA, controlando o estudo e a gravidade de AD utilizando MMSE; também se observaram resultados semelhantes quando as análises se limitaram a dados dos casos observados (Tabela 3).

Tabela 3. Eficácia do Tratamento com Estatina Reflectida pela Alteração de ADAS-Cog em Dados de Ensaio Combinado

| <u>Dados de</u> | ESTATINA + GAL 24 | só ESTATINA | só GAL 24 | Nenhuma | valores p ² | |
|--|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------|---|
| <u>Ensaio Combinado</u> | Média de MQ (EP) ¹ | Média de MQ (EP) ¹ | Média de MQ (EP) ¹ | Média de MQ (EP) ¹ | | |
| Casos observados | n=37 | n=44 | n=503 | n=525 | | |
| Pontuação da alteração de ADAS-Cog ³ | -2,53 (0,99) | 2,39 (0,93) | -0,61 (0,28) | 2,48 (0,27) | <,001 0,153 0,193 | Fármaco estatina estatina* fármaco |
| Análise com intenção de tratar | n=42 | n=50 | n=614 | n=619 | | |
| Pontuação da alteração de ADAS-Cog ⁴ | -2,85 (0,91) | 1,98 (0,85) | -0,88 (0,25) | 2,24 (0,24) | <,001 0,083 0,183 | Fármaco Estatina estatina* fármaco |
| ¹ Média de Mínimos Quadrados (MQ) e erro padrão (EP) ² Baseado em análise da variância de 4 vias com termos para estatina (S/N), fármaco (GAL/PBO), estudo, gravidade de AD com base em MMSE e estatina * fármaco ³ Também controla o estudo (p=0,037) e gravidade de AD (p<0,001) ⁴ Também controla o estudo (p=0,065) e gravidade de AD (p<0,001) | | | | | | |

Conclusões

A galantamina melhorou a função cognitiva em pacientes com doença de Alzheimer em ensaios clínicos durante 5 e 6 meses, ao passo que a utilização de estatinas não conduziu a melhorias significativas quando utilizadas isoladamente ou em combinação com galantamina. No entanto, a utilização combinada de estatina e galantamina aumentou o benefício cognitivo experimentado com galantamina isoladamente. Os resultados indicam suplementarmente que poderão não ser necessárias doses elevadas de estatina para obter efeitos positivos quando utilizada em combinação com galantamina em

adultos mais velhos. Devido aos pequenos números dos grupos de tratamento, os dados de acontecimentos adversos são inconclusivos. A combinação de uma estatina e galantamina pode aumentar o risco de diarreia, dor abdominal e dor muscular ou esquelética, relativamente ao tratamento com estatina ou galantamina isoladamente.

Lisboa, 27 de Setembro de 2006

REIVINDICAÇÕES

1. Produto contendo como primeiro ingrediente activo galantamina e como segundo ingrediente activo uma estatina, na forma de uma preparação combinada para utilização no tratamento de pacientes que sofrem de demência ou de uma perturbação da memória.
2. Produto da Reivindicação 1, em que a estatina é seleccionada do grupo que compreende simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina, atorvastatina ou rosuvastatina, ou uma forma de sal de adição ácido terapeuticamente activo de qualquer uma das anteriores, e em que a galantamina está na forma do sal bromidrato de galantamina (1:1).
3. Produto da Reivindicação 1, em que a quantidade de estatina é igual ou inferior à que está aprovada em monoterapia com essa estatina.
4. Produto da Reivindicação 1, em que a quantidade de galantamina como base é 8, 16 ou 24 mg por forma galénica.
5. Composição farmacêutica compreendendo um transportador, como primeiro ingrediente activo galantamina e como segundo ingrediente activo uma estatina.
6. Composição da Reivindicação 5, compreendendo um transportador, como primeiro ingrediente activo galantamina e como segundo ingrediente activo uma estatina, cada um numa quantidade que produz um efeito

terapêutico em pacientes que sofrem de demência ou de uma perturbação da memória.

7. Composição da Reivindicação 5, em que a estatina é seleccionada do grupo que compreende simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina, atorvastatina ou rosuvastatina, ou uma forma de sal de adição ácido terapeuticamente activo de qualquer uma das anteriores, e em que a galantamina está na forma do sal bromidrato de galantamina (1:1).
8. Composição da Reivindicação 5, em que a quantidade de estatina é igual ou inferior à que está aprovada em monoterapia com essa estatina.
9. Composição da Reivindicação 5, em que a quantidade de galantamina como base é 8, 16 ou 24 mg por forma galénica.
10. Utilização de uma estatina para a preparação de um medicamento destinado a intensificar o efeito terapêutico da galantamina em pacientes que sofrem de demência ou de uma perturbação da memória.
11. Utilização da Reivindicação 10, em que a estatina é seleccionada do grupo que compreende simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina, atorvastatina ou rosuvastatina, ou uma forma de sal de adição ácido terapeuticamente activo de qualquer uma das anteriores, e em que a galantamina está na forma do sal bromidrato de galantamina (1:1).

12. Utilização da Reivindicação 10, em que a quantidade de estatina é igual ou inferior à que está aprovada em monoterapia com essa estatina.
13. Utilização da Reivindicação 10, em que a galantamina também é utilizada na preparação do medicamento.
14. Utilização da Reivindicação 13, em que a quantidade de galantamina como base é 8, 16 ou 24 mg por forma galénica.
15. Processo para preparar uma composição farmacêutica como definida em qualquer uma das Reivindicações 5 até 9, compreendendo misturar galantamina (I), uma estatina (II) e um transportador farmacêuticamente aceitável.

Lisboa, 27 de Setembro de 2006