



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0620107-5 A2**

(22) Data de Depósito: 27/07/2006
(43) Data da Publicação: 01/11/2011
(RPI 2130)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/57
A61K 31/593
A61K 33/06
A61P 19/10

(54) Título: COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE COMPREENDEM DERIVADOS DE ESTERÓIDES SINTÉTICOS, MINERAIS E O METABÓLICO ATIVO DA VITAMINA D, 1,25(OH)₂ D₃ (CALCITRIOL) PARA A PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE E CONTROLE DOS SINTOMAS DA MENOPAUSA

(30) Prioridade Unionista: 20/12/2005 MX PA/A/2005/014091

(73) Titular(es): World-Trade Import-Export, Wtie AG

(72) Inventor(es): Josefina Santos Murillo, Maria Elena García Armenta, Patricia García Armenta, Victor Guillermo Álvarez Ochoa

(74) Procurador(es): ORLANDO DE SOUZA

(86) Pedido Internacional: PCT MX2006000079 de 27/07/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/073135de 28/06/2007

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE COMPREENDEM DERIVADOS DE ESTEROIDES SINTÉTICOS, MINERAIS E O METABÓLICO ATIVO DA VITAMINA D, 1,25(OH)₂ D₃ (CALCITRIOL) PARA A PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE E CONTROLE DOS SINTOMAS DA MENOPAUSA. A presente invenção está relacionada com a indústria farmacêutica em geral e com a indústria farmacêutica preparadora de medicamentos para o controle de osteoporose, em particular. Mais especificamente trata-se de uma composição formada por uma combinação de um derivado de esteróides sintéticos como a tibolona, minerais como cálcio e o metabólico ativo da vitamina D 1,25(OH)₂ (calcitriol), para a prevenção e tratamento da osteoporose. Uma das vantagens da presente composição com respeito ao estado da técnica é que permite usar, com os mesmos resultados, uma quantidade menor dos componentes que quando são consumidos de maneira separada ou com um resultado melhor uma quantidade igual que quando são consumidos separados. A composição consiste em: uma combinação sinérgica de um esteróide sintético, minerais e o metabólico ativo da vitamina D, 1,25(OH)₂ D₃ (calcitriol) para a prevenção e tratamento da osteoporose.

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE COMPREENDEM DERIVADOS DE
ESTERÓIDES SINTÉTICOS, MINERAIS E O METABÓLITO ATIVO DA
VITAMINA D, 1,25 (OH)₂ D₃ (CALCITRIOL) PARA A PREVENÇÃO E
TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE E CONTROLE DOS SINTOMAS DA

5

MENOPAUSA

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção está relacionada com a indústria farmacêutica em geral e com a indústria farmacêutica preparadora de medicamentos para o controle da osteoporose, em particular. Mais especificamente se trata de uma composição formada por uma combinação de um derivado de esteróides sintéticos como são Tibolona, minerais como o cálcio e o metabólito ativo da vitamina D 1,25 (OH)₂ (calcitriol), para a prevenção e tratamento da osteoporose.

15

ANTECEDENTES

Ainda que não fazem parte das estatísticas oficiais de mortalidade, a osteoporose é o segundo problema de saúde pública em importância pelo número de pessoas afetadas e o custo econômico do tratamento da enfermidade, somente 27% das mulheres maiores de 50 anos de idade possuem uma massa óssea normal, 57% permanecem com osteopenia e 10% já padecem de osteoporose.

20

A osteoporose se define como uma enfermidade progressiva do esqueleto que se caracteriza por perda de massa óssea e deterioração da microarquitetura, com aumento da fragilidade óssea e conseqüente risco de fraturas.

25

O risco de fraturas aproximadamente se duplica com a redução de um desvio padrão na densidade. O risco é mais que o dobro em indivíduos com massa óssea baixa, e de quatro vezes em mulheres com osteoporose em relação a

30

mulheres com densidade óssea normal.

Os pacientes que vêm sofrendo uma ou mais fraturas em qualquer lugar estão expostos a desenvolver fraturas subseqüentes, independentemente do valor de densidade óssea. Quanto mais cedo a idade que se obteve a primeira fratura e quanto maior o numero de fraturas prévias, maior o risco subseqüente. O risco de fraturas vertebrais aumenta ao dobro na presença de antecedentes destas fraturas. O antecedente de fratura de pulso duplica o risco de fratura de bacia e triplica o risco de desenvolver fratura vertebral. Foi identificada uma ampla série de outros fatores clínicos que se associam com maior risco. Entre eles, se mencionam fatores genéticos ou constitucionais, fatores nutricionais e estilo de vida, enfermidades (neurológicas, endócrinas) e drogas.

Tipos de Osteoporose

Osteoporose Hormonal. Em alguns pacientes com osteoporose, a causa subjacente consiste em um desequilíbrio hormonal produzido por um aumento de secreção de hormônios anti-anabólicos. Portanto, a osteoporose é característica do hiperparatireoidismo, hiperpituitarismo, hipertireoidismo e hiperadrenocortisonismo (por causa de uma hiper-atividade da córtex supra-renal, ou bem como resultado de um prolongado tratamento com cortisona).

Osteoporose por Inatividade. Qualquer tipo de corpo se atrofia quando não se utiliza, e o osso não é uma exceção (a exceção dos ossos do crânio); pode ocorrer a qualquer idade. As pressões intermitentes do suporte de peso e as tensões do impulso muscular transmitidas ao esqueleto exercem forças e tensões que parecem estimular a

decomposição do osso mediante a atividade osteoblástica. Na pessoa que, por qualquer razão, está confinada na cama ou tem muitas atividades limitadas, a decomposição do osso se vê superada pela recuperação do mesmo, produzindo-se como
5 consequência uma atrofia por inatividade do osso (osteoporose por inatividade).

Este tipo de osteoporose, por acaso, é mais marcante naquelas partes do esqueleto que são menos utilizadas, a saber, as extremidades inferiores e a coluna vertebral. Não
10 há dúvida de que a prolongada imobilização de um membro, a falta de suporte de peso e a paralisia podem produzir uma osteoporose por inatividade localizada, limitada aos ossos que não se utilizam.

Osteoporose pós-menopausa e senil. Estes dois tipos de
15 osteoporose generalizada se estudam conjuntamente devido a apresentarem muitos aspectos comuns. Sua distinção é algo arbitrário, no sentido de que quando as mulheres desenvolvem uma osteoporose entre a menopausa e a idade de 65 anos, a osteoporose recebe o nome de pós-menopáusica,
20 entretanto quando os homens ou as mulheres desenvolvem este processo a partir dos 65 anos de idade, este recebe a denominação de senil.

A osteoporose pós-menopáusica e a senil representam muito a enfermidade óssea generalizada que com mais
25 freqüência pode observar-se entre os pacientes. Se tem calculado que é radiograficamente detectável em 50% das pessoas com mais de 65 anos, e quando se leva em conta que a quantidade total de osso deve estar reduzida em um terço antes que a perda possa ser detectada radiograficamente com
30 facilidade, pode-se verificar que são verdadeiramente muito

frequêntes os graus menos graves de osteoporose pós-menopáusica e senil.

No ancião, o hipogonadismo, assim como a inadequada ingestão dietética de cálcio, parecem ser os fatores etiológicos deste tipo de osteoporose e, além disso, o processo pode agravar-se por adquirir-se uma "osteoporose por inatividade" associada com a habitual redução da atividade clínica do ancião.

Atrofia reflexa de Sudek. É uma osteoporose localizada, pós-traumática ou subsequente à imobilização, acompanhada de dor e às vezes de edema na zona afetada e hipercalciúria. A lesão é reversível e é evidente a influência de um fator nervoso negativo (simpático). Observa-se com maior freqüência nos ossos do esqueleto da mão e do pé, depois de fraturas, torções graves ou imobilização prolongada. Nunca visto em crianças. Patogenia: acidose-anoxia-vasodilatação-estasia. Isso explica a presença de vermelhidão e sudoração local aumentada. Na radiografia aparece um tipo de osteoporose em ilhotas, com algumas zonas de densidade normal entre eles (osteoporose moteada).

Fraturas mais comuns em Osteoporose.

As fraturas mais comuns se localizam no pulso, na coluna, e em menor medida, no ombro. Três são os lugares afetados tipicamente na osteoporose: coluna vertebral, o colo do fêmur e a porção terminal do antebraço.

Fraturas na Coluna Vertebral. Os motivos da presença destas fraturas podem ser contrações bruscas e intensas da musculatura das costas. O aspecto que adquirem as vértebras é normalmente a causa da infração dos ângulos superior e

inferior dos corpos vertebrais, preferentemente dorsais. Um passo mais avançado se constitui o nivelamento do corpo vertebral que acentua a cifose dorsal existente e reduz a estatura do enfermo. Este tipo de fratura, fundamental para a redução da estatura, pode apresentar-se em um dos platilos, preferentemente o superior ou em ambos conjuntamente.

Fraturas do Pulso. O último grupo de fraturas relacionado com a osteoporose é o formado pelas fraturas de Colo de rádio e cúbito. Nordin em (1973) comentava já o enorme aumento da produção destas fraturas em pessoas a partir dos 50 anos, especialmente em mulheres, pois sugeria uma relação entre sua aparição e as perdas ósseas nessa etapa da vida.

Fratura no Colo do Fêmur. Para muitos autores o comportamento desta zona é idêntico ao da coluna vertebral por ser sua estrutura, em sua maior parte, tecido ósseo trabecular. Atualmente existem métodos para determinar a quantidade de mineral ósseo, como absorciometria de fóton dual, absorciometria dual com RX, (com erro de precisão de 0.5 a 2%), tomografia computadorizada quantitativa (que expressa a densidade em gramas por cm^3), e os mais modernos que levam o nome de Análises de Ativação Neutrônica e Ultrason.

A osteoporose tem graves repercussões sobre a saúde da mulher e é uma das causas mais importantes de morbimortalidade feminina na atualidade, portanto a PREVENÇÃO, a IDENTIFICAÇÃO precoce das mudanças ósseas e a INSTAURAÇÃO oportuna e as medidas terapêuticas são aspectos fundamentais na prática médica cotidiana.

TIBOLONA

A tibolona é um esteróide sintético com propriedades progestacional, androgênica e estrogênica. Que demonstra aliviar os sintomas climatérios, prevenir a osteoporose, sem impacto sobre o endométrio e o volume dos miomas uterinos assintomáticos, também é demonstrado que induz uma redução significativa nos níveis séricos de colesterol e triglicerídeos.

Logo na administração oral, a tibolona se metaboliza rapidamente em três compostos, os quais contribuem ao perfil farmacodinâmico. A tibolona tem atividades estrogênicas, progestagênicas e androgênicas. Dez dos metabólitos (3 α -OH-tibolona e 3 β -OH tibolona) tem atividade estrogênica, entretanto o terceiro metabólito (isômero D4 da tibolona) tem atividades progestagênicas e androgênicas. Devido as atividades combinadas da tibolona e seus metabólitos, exercem vários efeitos tecido- específicos: efeitos vasomotores, efeitos favoráveis sobre os sintomas relacionados a atrofia vaginal, aumenta a densidade mineral óssea, endométrio, mama e sistema cardiovascular.

Depois da administração oral, a tibolona se absorve de maneira rápida e completa. Devido ao rápido metabolismo, os níveis plasmáticos de tibolona são muito baixos. Assim mesmo, os níveis plasmáticos do isômero D-4 de tibolona também são muito baixos. Os níveis plasmáticos máximos dos metabólitos 3 α -OH e 3 β -OH são mais elevados e são alcançados depois de 1 a 1.5 horas, sua meia vida de eliminação é de aproximadamente 7 horas e não se observa acumulação. A tibolona se excreta principalmente na forma de metabólitos conjugados (em sua maior parte sulfatados).

Parte do composto administrado se excreta na urina, mas em sua maioria se elimina através das fezes. O consumo de alimentos não tem efeitos significativos sobre o grau de absorção.

- 5 É observado que os parâmetros farmacocinéticos para a tibolona e seus metabólitos são independentes da função renal.

CÁLCIO

10 O cálcio é o mineral mais abundante em nosso organismo. A função primordial deste mineral é a construção dos ossos e dos dentes. Existe aproximadamente entre 1 kg e 1.5 kg de cálcio no corpo humano.

15 A absorção de cálcio via oral é aproximadamente 30%, os mecanismos de transporte ativo operam na porção superior do intestino delgado. A absorção de carbonato de cálcio é pH dependente, a acidez gástrica transforma o carbonato de cálcio em cloreto de cálcio que se pode combinar no duodeno e no jejuno, com os íons fósforo ingeridos nos alimentos. O fosfato insolúvel que resulta se elimina pelas fezes.

20 Administrado por via oral, o carbonato de cálcio aumenta a absorção passiva do cálcio e reduz a do fósforo, combinando-se com este último: o efeito de combinação com o fósforo é buscado especialmente em pacientes com insuficiência renal já que os demais produtos que se

25 combinam com o fósforo (derivados do alumínio ou do magnésio) induzem certa toxicidade.

30 Em nível de sangue, a administração de cálcio provoca um aumento da calcemia e uma redução da fosfatemia. A redução desta última que também diminui a retenção intracelular do fósforo, tem como consequência, em nível do

tubo renal, uma ativação da vitamina D, o qual propicia um aumento das concentrações de calcitriol (vitamina D) circulante comparável com o que pode obter-se com o controle da hiperfosfatemia com derivados do alumínio.

5 O cálcio se absorve no intestino em sua forma ionizada solúvel, que contempla duas etapas; primeiro, captação de cálcio no pólo da mucosa e, segundo, a saída do cálcio no pólo seroso do epitélio intestinal. A captação de cálcio pela mucosa é mediada por um portador e por uma proteína
10 que liga o cálcio.

A absorção de cálcio se favorece pela vitamina D e o hormônio paratiroide. A vitamina D se metaboliza no organismo dando como resultado 1.25 dihidroxicolecalciferol, este é necessário para o
15 transporte ativo de cálcio no intestino, a excreção de cálcio é feita pelo rin. O hormônio paratireoide estimula a reabsorção de cálcio em nível renal. O cálcio endógeno e o ingerido na dieta ou como suplemento de cálcio se excretam nas fezes.

20 A absorção de cálcio diminui com a idade e com a depleção estrogênica na menopausa. Aumenta em 10 a 30% quando se toma com os alimentos. O cálcio não absorvido se elimina pelas fezes, saliva, bilis, suco pancreático e secreções de glândulas intestinais, pela urina e o suor. Na
25 amamentação se excretam no leite quantidades de até 34 mg de cálcio/100 ml de leite.

A vitamina D se absorve no intestino para depois ser transformada no fígado a 25(OH)D pelas enzimas microsomais. Posteriormente passa para o rim onde se
30 efetua a 1-alfahidroxilação produzindo 1-alfa-25-dihidroxi-

D. O 1-alfa-25-hidroxi-D tem uma função reguladora sobre o metabolismo do cálcio e fósforo, atuando diretamente sobre receptores intestinais para aumentar a absorção de cálcio. Por isso, a vitamina D tem ação direta e indireta sobre as
5 células que intervêm no processo de remodelação óssea.

VITAMINA D3

A vitamina D é essencial para promover a absorção e utilização do cálcio e fosfato e para a calcificação normal do osso. Junto com o hormônio paratiroide e a calcitonina,
10 regula a concentração do cálcio sérico e fosfato tanto quanto seja necessário. A vitamina D estimula a absorção de cálcio e fosfato no intestino delgado e mobiliza o cálcio do osso.

O colecalciferol é transferido ao fígado onde se
15 converte a calciferol (25-hidroxicolecalciferol), que depois é transferido aos rins e convertido a calcitriol (1,25-dihidroxicolecalciferol, que se acredita é a forma mais ativa) e 24,25-dihidroxicolecalciferol (papel fisiológico não determinado).

20 A vitamina D se absorve com as gorduras no intestino delgado (no jejuno e íleo), com a ajuda da biliar. A vitamina D formada na pele por irradiação da provitamina presente, e absorvida diretamente à corrente circulatória.

A principal via de excreção da vitamina D é pela biliar
25 no intestino delgado, dali em diante pelas fezes. Menos de 4% da ingestão é excretada pela urina.

OBJETIVOS DA INVENÇÃO

Um dos objetivos da presente invenção é alcançar uma composição para o tratamento de osteoporose, que permite,
30 com os mesmos resultados, uma quantidade menor de

componentes que quando são consumidos de maneira separada.

Outro objetivo da presente invenção é alcançar uma composição para o tratamento de osteoporose, que permite, com resultados melhorados, uma quantidade menor de
5 componentes que quando são consumidos de maneira separada.

Outros objetivos e vantagens da presente invenção podem ser aparentes a partir do estudo da seguinte descrição e os exemplos que se acompanham com fins exclusivamente ilustrativos e não limitativos.

10 **BREVE DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO**

A presente invenção se refere a associação ou combinação de um derivado de esteróides sintéticos como são a Tibolona, minerais com o cálcio e o metabólito ativo da vitamina D 1,25 (OH)₂ h (calcitriol), para a prevenção e
15 tratamento da osteoporose.

A combinação destes produzem um efeito sinérgico, quando se aplicam em combinação que quando se aplicam em forma independente, além de que é menor a dosificação de cada um destes componentes, evitando-se desta forma eventos
20 colaterais que podem apresentar-se quando se administram em forma independente.

DESCRIÇÃO DETALHADA DO INVENTO

De acordo com a presente invenção, realizamos a composição farmacológica que compreende uma combinação de
25 Esteróides sintéticos como a Tibolona, minerais como Cálcio e o metabólito ativo da vitamina D, 1,25 (OH)₂ D₃ cuja combinação produz um efeito sinérgico, melhor tolerada, com menos efeitos adversos na prevenção e tratamento de osteoporose.

30 **EXEMPLO 1**

Realizamos um estudo prospectivo, experimental, fechado, duplo cego e cruzado para determinar a eficácia e segurança da Tibolona, cálcio e vitamina D3 em mulheres postmenopausicas e ooforectomizadas, para suprimir a
5 sintomatologia climatérica sem estimular o crescimento endometrial e avaliar o estado osteoporótico das mesmas e as mudanças na densidade óssea, onde se incluíram 29 mulheres entre 25-64 anos de idade com menopausa natural ou cirúrgica, a quais se administrou diariamente durante 4
10 meses consecutivos, a combinação Tibolona/cálcio/vitamina D3 e quatro meses de placebo para comparar a resposta clínica entre ambos, durante os oito meses da terapia se registraram parâmetros clínicos, escala de bochornos, índice menopausico, escala de Greene e densidade óssea.

15 RESULTADOS

Tanto a tibolona/cálcio/vitamina D₃ como o placebo produziram uma diminuição rápida e significativa dos sintomas climatéricos, porém a primeira foi superior ao placebo no que se refere a sintomas vasomotores e atividade
20 sexual. Demonstrou-se um aumento significativo na densidade mineral óssea com a administração da combinação tibolona/cálcio/vitamina D₃. A mudança para placebo produziu uma perda rápida da densidade mineral óssea. Foi observado um evento adverso não grave caracterizado por
25 sangramento uterino, o qual não causou a suspensão da terapia de estudo.

CONCLUSÕES

A combinação tibolona/cálcio/vitamina D₃ vem demonstrando ser eficaz, na prevenção da osteoporose, além
30 da associação com cálcio e vitamina D₃, demonstrando-se

como um fármaco inovador considerado como uma alternativa da terapia hormonal de substituição.

EXEMPLO 2

Realizamos um estudo prospectivo, aberto para
5 determinar os efeitos da tibolona/cálcio/vitamina D₃ sobre a curva de tolerância a glucose e a secreção de insulina. Foram incluídos 10 Pacientes posmenopausicas sadias que receberam a combinação por via oral durante três meses.

Do início ao final do estudo se realizaram curvas de
10 tolerância de glicose, quantificação de insulina no jejum e uma hora depois de uma dose de 100g de glicose por V0 e perfil de lipídeos (colesterol total, triglicerídeos, HDL, LDL, Apo-LpA, Apo-LpB).

RESULTADOS

15 Nossos resultados mostraram uma redução significativa nos níveis de insulina em jejum, colesterol e triglicerídeos depois de três meses de tratamento com tibolona/cálcio/vitamina D₃. A curva de tolerância da glicose não se modificou.

20 CONCLUSÕES

O estudo demonstrou que a combinação Tibolona/cálcio/vitamina D₃ reduz a presença de marcadores metabólicos de risco cardiovascular presentes em mulheres pós-menopáusicas.



REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica sinérgica caracterizada por compreender uma combinação sinérgica de um esteróide sintético, minerais e o metabólico ativo da vitamina D,
5 1,25(OH)₂ D₃ (calcitriol) para a prevenção e tratamento da Osteoporose.

2. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende a combinação de um esteróide sintético conhecido como
10 Tibolona, minerais conhecidos como cálcio, e o metabólico ativo da vitamina D₃ conhecido como 1,25(OH)₂ D₃ (calcitriol).

3. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que o cálcio se
15 encontra como carbonato de cálcio.

4. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 3, caracterizada pelo fato de que a vitamina D₃ se encontra como colecalciferol.

5. Composição farmacêutica, de acordo com a
20 reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a tibolona se encontra presente em uma concentração de 2.5 mg por unidade de dosificação.

6. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o carbonato
25 de cálcio se encontra presente em uma concentração de 500 mg por unidade de dosificação.

7. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que o calcitriol se encontra presente em uma concentração de 400
30 UI por unidade de dosificação.

8. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1-7, caracterizada pelo fato de que se excluem da formulação substâncias bifosfonatos, etidronato, alendronato, risedronato, tiludronato, clodronato, 5 pamidronato V, flúor, fluoruro de sódio, monofluorofosfato, moduladores seletivos dos receptores estrogênicos, raloxifeno, derivados benzotiofeno.

9. Uso da composição da reivindicação 2, caracterizado por ser para a prevenção e tratamento da 10 osteoporose e controle dos sintomas da menopausa.

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE COMPREENDEM DERIVADOS DE
ESTERÓIDES SINTÉTICOS, MINERAIS E O METABÓLICO ATIVO DA
VITAMINA D, 1,25(OH)₂ D₃ (CALCITRIOL) PARA A PREVENÇÃO E
TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE E CONTROLE DOS SINTOMAS DA

5

MENOPAUSA

A presente invenção está relacionada com a indústria farmacêutica em geral e com a indústria farmacêutica preparadora de medicamentos para o controle de osteoporose, em particular. Mais especificamente trata-se de uma composição formada por uma combinação de um derivado de esteróides sintéticos como a tibolona, minerais como cálcio e o metabólico ativo da vitamina D 1,25(OH)₂ (calcitriol), para a prevenção e tratamento da osteoporose. Uma das vantagens da presente composição com respeito ao estado da técnica é que permite usar, com os mesmos resultados, uma quantidade menor dos componentes que quando são consumidos de maneira separada ou com um resultado melhor uma quantidade igual que quando são consumido separados. A composição consiste em: uma combinação sinérgica de um esteróide sintético, minerais e o metabólico ativo da vitamina D, 1,25(OH)₂ D₃ (calcitriol) para a prevenção e tratamento da osteoporose.

20