

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2006.11.03	(73) Titular(es): NOVARTIS AG	
(30) Prioridade(s): 2005.11.04 GB 0522566	LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL	CH
(43) Data de publicação do pedido: 2008.07.23	NORDIC BIOSCIENCE A/S	DK
(45) Data e BPI da concessão: 2015.07.15 199/2015	(72) Inventor(es): MOISE AZRIA	CH
	CLAUS CHRISTIANSEN	DK
	(74) Mandatário: ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS	
	RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **UTILIZAÇÃO DA CALCITONINA PARA O TRATAMENTO DA AR**

(57) Resumo:

A INVENÇÃO PRESENTE DIZ RESPEITO A UMA NOVA UTILIZAÇÃO DA CALCITONINA NA ARTRITE REUMATOIDE, E A MÉTODOS DE TRATAR E/OU EVITAR A ARTRITE REUMATOIDE E ESTADOS A ELA ASSOCIADOS EM MAMÍFEROS, EM ESPECIAL EM SERES HUMANOS. EM ESPECIAL, PROPORCIONA-SE UM MÉTODO PARA EVITAR OU/E PARA TRATAR A ARTRITE REUMATOIDE NUM DOENTE QUE DELE NECESSITE, QUE INCLUI ADMINISTRAR-SE A O DOENTE REFERIDO UMA QUANTIDADE DE CALCITONINA EFICAZ EM TERAPIA, POR EXEMPLO CALCITONINA DE SALMÃO SOB A FORMA LIVRE OU SOB A FORMA DE UM SAL, NUMA FORMA DE ADMINISTRAÇÃO ORAL ACEITÁVEL DO PONTO DE VISTA TERAPÊUTICO, EM QUE A QUANTIDADE DE CALCITONINA DE SALMÃO EFICAZ DO PONTO DE VISTA TERAPÊUTICO SEJA VEICULADA POR VIA ORAL NUMA COMPOSIÇÃO QUE INCLUA A CALCITONINA E UM AGENTE DE ENTREGA PARA A CALCITONINA.

RESUMO**"UTILIZAÇÃO DA CALCITONINA PARA O TRATAMENTO DA AR"**

A invenção presente diz respeito a uma nova utilização da calcitonina na artrite reumatoide, e a métodos de tratar e/ou evitar a artrite reumatoide e estados a ela associados em mamíferos, em especial em seres humanos. Em especial, proporciona-se um método para evitar ou/e para tratar a artrite reumatoide num doente que dele necessite, que inclui administrar-se a o doente referido uma quantidade de calcitonina eficaz em terapia, por exemplo calcitonina de salmão sob a forma livre ou sob a forma de um sal, numa forma de administração oral aceitável do ponto de vista terapêutico, em que a quantidade de calcitonina de salmão eficaz do ponto de vista terapêutico seja veiculada por via oral numa composição que inclua a calcitonina e um agente de entrega para a calcitonina.

DESCRIÇÃO

"UTILIZAÇÃO DA CALCITONINA PARA O TRATAMENTO DA AR"

A invenção presente diz respeito a uma nova utilização da calcitonina na artrite reumatoide, e a métodos de tratar e/ou evitar a artrite reumatoide em mamíferos, em especial em seres humanos.

As calcitoninas da invenção, por exemplo de salmão, (Asu 1-7)-enguia ou humana, são compostos que são hormonas polipeptídicas de cadeia longa segregadas pelas células parafoliculares da glândula tiroide em mamíferos e pela glândula ultimobranquial das aves e dos peixes. A calcitonina é sobretudo conhecida como um inibidor potente da ressorção óssea osteoclástica, que implica a ligação dos osteoclastos nos ossos e a sua degradação enzimática. Verificou-se além disto que existem efeitos da Calcitonina de Salmão Intranasal na Artrite Idiopática Juvenil em seres humanos (Siamopoulou A. *et al*, 2001, *Calcif. Tissue Int.* **69**: 25-30) e na prevenção da erosão óssea e da perda óssea na artrite reumatoide em seres humanos (Sileghem A., 1992, *Annals of Rheumatic Diseases* **51**: 761-764). O processo degradativo associa a síntese de diversas proteases e metaloproteínases, a ativação de proenzimas inativos e a inibição de enzimas cativos (Leloup G, 1994, *J. Bone Miner. Res.*, **9**, 891-902). Sabe-se que a calcitonina induz uma retração dos osteoclastos (Zheng MH, *et al.*, 1992, *Exper.*

Mole. Pathol., **57**: 105-115) e que interfere pelo menos com alguns passos do processo enzimático de reabsorção óssea (Einhorn T.A., et al., 1991, Clin. Orthop. **262**: 286-297). Existem alguns estudos descritos sobre os efeitos da calcitonina na cartilagem articular. *In vitro*, verificou-se que a calcitonina estimula a síntese de proteoglicana e de colagénio na cartilagem epifiseal animal (Baxter et al., 1984, Endocrinology **114**: 1196-1202) bem como nas cartilagens do coelho e humanas (Franchimont P, 1989, J. Clin. End. Metab. **69**: 259-266).

De acordo com a invenção presente, verificou-se agora de um modo surpreendente que a administração oral de calcitonina, por exemplo de salmão, (Asu 1-7)-enguia ou humana, é útil na prevenção e no tratamento da artrite reumatoide em mamíferos, em especial em seres humanos.

A referida administração oral de calcitonina denota surpreendentemente melhores resultados que a administração por outras vias e é portanto a via de administração selecionada porque é absorvida de forma fiável, conveniente, relativamente fácil e em geral indolor, originando uma melhor observância nos doentes do que a administração por qualquer outra via.

A referida administração oral da calcitonina denota surpreendentemente uma melhor absorção e em seguida um melhor perfil farmacocinético (perfil PK) e uma variabilidade inferior.

A artrite reumatoide (RA), uma doença autoimune crónica, sistémica, inflamatória, tem como alvo principal os tecidos sinoviais. Quando a doença não é atacada, leva a uma incapacidade substancial e a uma morte prematura. Ela afeta cerca de 0,8 por cento dos adultos em todo o mundo, é mais comum nas mulheres (a uma razão de 3 para 1), e tem um início mais precoce nas mulheres, começando frequentemente durante os anos em que pode ocorrer a maternidade.

Os danos nas articulações ocorrem cedo no decurso da artrite reumatoide; 30 por cento dos doentes apresentam dados radiográficos de erosões ósseas na altura do diagnóstico, e esta proporção aumenta para 60 por cento aos dois anos. O diagnóstico não pode ser estabelecido por um único teste ou procedimento laboratorial mas é adjuvado pela utilização de sete critérios de diagnóstico que favorecem fatores clínicos e, portanto, dependem de os médicos fazerem perguntas informadas e reconhecerem as manifestações físicas iniciais que são amiúde subtis. Os critérios diagnósticos são a presença de enferrujamento matinal, artrite em três ou mais áreas de articulações, artrite das articulações das mãos, artrite simétrica, nódulos reumatoides, níveis elevados de facto reumatoide do sangue, e alterações radiográficas. Muitas outras síndromes, incluindo estados virais auto-limitativos durando diversas semanas, mimetizam a artrite reumatoide.

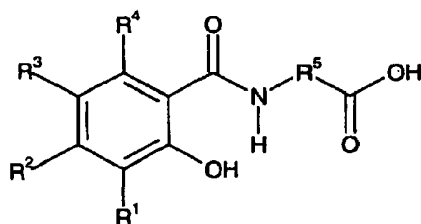
A artrite reumatoide é uma doença caracterizada por inflamação e inchaço de articulações esqueléticas, em

particular das pequenas articulações das extremidades, levando a erosão e destruição das cartilagens e dos ossos. A invenção presente pode ser utilizada para inibir, parar ou mesmo inverter a erosão e a destruição das cartilagens e dos ossos, e para diminuir a dor associada à artrite reumatoide.

O objeto da invenção é definido nas reivindicações.

De acordo com os novos conhecimentos da invenção presente, descrevem-se:

1.1 Um método de evitar ou/e de tratar a artrite reumatoide num doente que dele necessite, que inclua administrar-se ao doente referido uma quantidade eficaz para terapia de calcitonina, por exemplo calcitonina de salmão sob forma livre ou sob a forma de sal, numa forma de administração oral aceitável do ponto de vista farmacêutico, em que a quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico de uma calcitonina seja administrada por via oral numa composição que inclua a calcitonina e um agente de entrega da calcitonina, sendo o agente de entrega da calcitonina um composto com a fórmula I seguinte:



na qual

R⁵ seja um alquilenos C₂-C₁₆ substituído ou não substituído, um alcenileno C₂-C₁₆ substituído ou não substituído, um alquil(arileno) C₁-C₁₂ substituído ou não substituído, ou um aril(alquilenos C₁-C₁₂) substituído ou não substituído; e

R⁶ e R⁷ sejam independentemente hidrogénio, oxigénio, ou alquilo C₁-C₄; e os seus hidratos e solvatos alcoólicos.

1.2 Um método de inibir a inflamação das articulações num doente que dele necessite que inclua administrar-se por via oral ao referido doente uma quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico de calcitonina, por exemplo calcitonina de salmão sob a sua forma livre ou sob a forma de um sal, numa forma de administração oral aceitável do ponto de vista farmacêutico, em que a quantidade de uma calcitonina aceitável do ponto de vista farmacêutico seja

administrada por via oral numa composição que inclua a calcitonina e uma agente de entrega para a calcitonina, sendo o agente de entrega um composto com a fórmula I.

1.3 Um método de impedir o inchaço de articulações esqueléticas num doente que delas necessite que inclua administrar-se por via oral ao referido doente uma quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico de calcitonina, por exemplo calcitonina de salmão sob forma livre ou sob a forma de um seu sal, numa forma de administração oral aceitável do ponto de vista farmacêutico, em que a quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico de uma calcitonina seja administrada por via oral numa composição que inclua a calcitonina e um agente de entrega para a calcitonina, sendo o agente de entrega um composto com a fórmula I.

1.4 Um método de inibir, parar ou mesmo inverter a erosão e a destruição da cartilagem e do osso num doente que dele necessite inclui administrar-se por via oral ao doente referido uma quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico de calcitonina, por exemplo calcitonina de salmão sob forma livre ou de sal, numa forma oral aceitável do ponto de vista farmacêutico, em que a quantidade eficaz do ponto de vista

terapêutico de uma calcitonina seja administrada por via oral numa composição que inclua a calcitonina e um agente de entrega para a calcitonina, sendo o agente de entrega um composto com a fórmula I.

1.5 Um método de diminuir a dor associada à artrite reumatoide num doente que dele necessite, incluindo administrar-se por via oral ao doente referido uma quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico de calcitonina, por exemplo calcitonina de salmão sob forma livre ou a de um seu sal, numa forma oral aceitável do ponto de vista farmacêutico, em que a quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico de uma calcitonina seja administrada por via oral numa composição incluindo a calcitonina e um agente de entrega para a calcitonina, sendo o agente de entrega referido um composto com a fórmula I.

1.6 Um método tal como se definiu acima, incluindo uma coadministração de uma quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico de calcitonina, por exemplo calcitonina de salmão sob forma livre ou s de um seu sal, numa forma oral aceitável do ponto de vista farmacêutico, e uma segunda substância farmacológica.

Podem incluir-se nas substâncias farmacológicas adequadas uma calcitonina com uma origem diferente, por exemplo calcitonina de salmão, de (Asu 1-7)-enguia ou humana, um análogo de calcitonina ou um seu derivado, inibidores de COX-2, por exemplo lumiracoxib (Prexige®), celecoxib (Celebrex®), rofecoxib (Vioxx®), valdecoxib (Bextra®), etoricoxib (Arcoxia®), ou inibidores de COX-1 e de COX-2 mistos, por exemplo diclofenac, Etanercept, (Enbrel®), antiálgicos (por exemplo Aspirina, Paracetamol), formadores de osso e anti-reabsorvedores de osso.

1.7 Um método tal como se definiu acima, incluindo uma co-administração de uma quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico de calcitonina, por exemplo calcitonina de salmão sob uma forma livre ou a forma de um sal, numa forma oral aceitável do ponto de vista farmacêutico, e uma segunda substância farmacológica, sendo a segunda substância farmacológica referida calcitonina de salmão, de (Asu 1-7)-enguia ou humana, um análogo de calcitonina ou um seu derivado, sob forma livre ou a de um seu sal.

1.8 Um método tal como se definiu acima, que inclua coadministrar-se uma quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico de calcitonina,

por exemplo calcitonina de salmão sob forma livre ou a de um seu sal, numa forma oral aceitável do ponto de vista farmacêutico, e uma segunda substância farmacológica, sendo a segunda substância farmacológica referida um inibidor de COX-2, por exemplo lumiracoxib (Prexige®), celecoxib (Celebrex®), rofecoxib (Vioxx®), valdecoxib (Bextra®), etoricoxib (Arcoxia®), sob forma livre ou sob a forma de um seu sal.

2.1 Um método tal como se definiu acima, que incluía co-administrar-se uma quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico de calcitonina, por exemplo calcitonina de salmão sob forma livre ou a de um seu sal, numa forma oral aceitável do ponto de vista farmacêutico, e uma segunda substância farmacológica, sendo a segunda substância farmacológica referida um inibidor misto de COX-1 e de COX-2, por exemplo diclofenac sob forma livre ou sob a forma de um sal.

2.2 Um método tal como se definiu acima, que incluía coadministrar-se uma quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico de calcitonina, por exemplo calcitonina de salmão sob forma livre ou a de um seu sal, numa forma oral aceitável do ponto de vista farmacêutico, e uma segunda substância farmacológica, sendo a

segunda substância farmacológica referida um antiálgico (por exemplo Aspirina, Paracetamol), sob forma livre ou sob a de um seu sal.

2.3 Um método tal como se definiu acima, que inclua coadministrar-se uma quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico de calcitonina, por exemplo calcitonina de salmão sob forma livre ou a de um seu sal, numa forma oral aceitável do ponto de vista farmacêutico, e uma segunda substância farmacológica, sendo a segunda substância farmacológica referida Etanercept, (Enbrel®) sob forma livre ou sob a de um seu sal.

O Etanercept (Enbrel®) é uma proteína de fusão dimérica constituída pela porção extracelular de ligação ao ligando do recetor humano de facto de necrose tumoral com 75 quilodalton (TNFR). É um anti TNF que se liga especificamente a recetores de TNF e bloqueia a sua interação com recetores de TNF na superfície celular

Numa concretização específica, a invenção proporciona uma gama de dosagens específica para uma calcitonina, por exemplo calcitonina de salmão, que é eficaz e bem tolerada, isto é, segura para o doente tomar. Prefere-se uma gama de entre 0,4 e 2,5 mg de calcitonina de salmão para um doente, por exemplo humano, por exemplo para um ser humano médio com cerca de 70 kg. São mais preferidas doses

de cerca de 0,8 mg, por exemplo de entre 0,6 e 1,2 mg. São também preferidas doses menores do que 1 mg mas maiores do que 0,4 mg. É ainda mais preferida uma dose de cerca de 0,6-0,8 mg, por exemplo 0,8 mg. A dose mais preferida de todas é de cerca de 0,8 mg, por exemplo entre 0,8 e 1,2 mg, administrada uma vez ao dia a um doente que dela necessite. As composições farmacêuticas que incluem as doses referidas consoante a invenção são apropriadas para administração oral. O regime de dosagem pode ser uma vez ao dia ou duas vezes ao dia, preferivelmente uma vez durante a manhã e uma de noite.

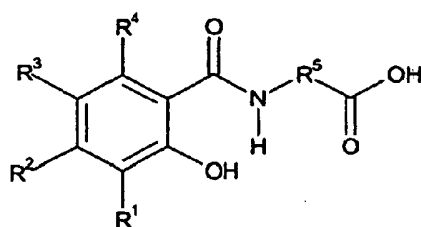
Os termos "coadministração" ou "administração combinada" ou outros semelhantes, tal como se utilizam neste documento, pretendem incluir a administração dos agentes terapêuticos selecionados a um único doente, e pretende-se que incluam regimes de tratamento nos quais os agentes não são necessariamente administrados pela mesma via de administração ou no mesmo momento.

Em especial, a invenção presente diz respeito a um método de evitar ou para tratar a artrite reumatoide ou um estado associado a ela tal como uma inflamação articular, inchaço das articulações esqueléticas, erosão e destruição de cartilagem e osso, num doente que dele necessite, incluindo administrar-se por via oral ao referido doente uma quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico de uma calcitonina, em especial calcitonina de salmão, de (Asu 1-7)-enguia ou humana, mas mais espe-

cificamente uma calcitonina de salmão, sob forma livre ou a de um seu sal, e um agente de entrega para a calcitonina, com a fórmula I.

Numa concretização da invenção, descreve-se um método para diminuir a dor associada à artrite reumatoide num doente que dele necessite, incluindo administrar-se por via oral ao doente referido uma quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico de uma calcitonina sob forma livre ou a de um seu sal, e um agente de entrega para a calcitonina com a fórmula I.

Noutra concretização, a invenção descreve um método para se evitar ou para se tratar a artrite reumatoide ou um estado associado a ela num doente que dele necessite, incluindo administrar-se por via oral ao doente referido uma quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico de uma calcitonina sob forma livre ou a de um seu sal, e um agente de entrega para a calcitonina, em que o agente de entrega para a calcitonina tenha a fórmula I



Fórmula I

em que

R¹, R², R³, e R⁴ sejam independentemente hidro-

génio, -OH, -NR⁶R⁷, halogéneo, alquilo C₁-C₄, ou alcoxilo C₁-C₄;

R⁵ seja um alquilenos C₂-C₁₆ substituído ou não substituído, um alcenileno C₂-C₁₆ substituído ou não substituído, um alquil(arileno) C₁-C₁₂ substituído ou não substituído, ou um aril(alquilenos C₁-C₁₂) substituído ou não substituído; e R⁶ e R⁷ sejam independentemente hidrogénio, oxigénio, ou alquilo C₁-C₄; e os seus hidratos e solvatos alcoólicos.

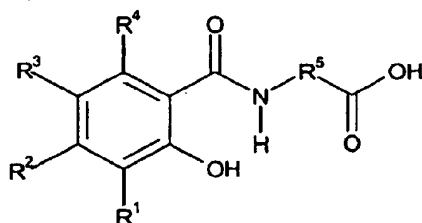
Em especial seleciona-se o agente de entrega de entre o conjunto constituído por 5-CNAC, SNAD e SNAC, e dos seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico; mas especificamente de um sal dissódico de 5-CNAC, um sal dissódico de SNAD, e de um sal dissódico de SNAC.

Noutra concretização, o agente de entrega utilizado no método descrito consoante a invenção é proporcionado sob uma forma micronizada, em especial uma forma micronizada com uma dimensão média de partículas inferior a 40, mais especificamente inferior a 20, e ainda mais especificamente menor do que 10 micrómetros.

Em especial, a invenção descreve um método de evitar e de tratar a artrite reumatoide ou um estado associado a ela num doente que dele necessite, que inclui administrar-se por via oral ao doente referido uma quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico de uma

calcitonina, em especial uma calcitonina de salmão, sob forma livre ou a de um sal, e um agente de entrega para a calcitonina com a fórmula I, em que a quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico de calcitonina esteja numa gama de dosagem de entre 0,4 mg e 2,5 mg para um doente, por exemplo humano, por exemplo para um ser humano médio com cerca de 70 kg, em conjunto com um agente de entrega para a calcitonina. Mais especificamente, podem utilizar-se doses de cerca de 0,8 mg, por exemplo entre 0,6 e 1,2 mg num método consoante a invenção, ainda mais em especial doses inferiores a 1 mg mas superiores a 0,4 mg tais como, por exemplo, uma dose de cerca de 0,6-0,8 mg, por exemplo 0,8 mg, mas em particular uma dose de cerca de 0,8 mg, por exemplo de entre 0,8 e 1,2 mg. Administram-se as doses referidas sob uma forma de dosagem única ou múltipla, mas em especial uma vez ao dia, ou em alternativa, duas vezes ao dia.

Numa outra concretização ainda, a invenção diz respeito à utilização de uma calcitonina para o fabrico de um medicamento para administração oral, que inclua uma quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico de uma calcitonina, em especial uma calcitonina de salmão, de (Asu 1-7)-enguia ou humana, mas mais especialmente de uma calcitonina de salmão, sob forma livre ou a de um sal, e um agente de entrega para a calcitonina, para a prevenção ou o tratamento da artrite reumatoide num doente que dele necessite, em especial um agente de entrega que seja um composto com a fórmula I seguinte



Fórmula I

em que

R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 sejam independentemente hidrogénio, $-OH$, $-NR^6R^7$, halogéneo, alquilo C_1-C_4 , ou alcoxilo C_1-C_4 ;

R^5 seja um alquileno C_2-C_{16} substituído ou não substituído, um alcenileno C_2-C_{16} substituído ou não substituído, um alquil(arileno) C_1-C_{12} substituído ou não substituído, ou um aril(alquileno C_1-C_{12}) substituído ou não substituído; e R^6 e R^7 sejam independentemente hidrogénio, oxigénio, ou alquilo C_1-C_4 ; e os seus hidratos e solvatos alcoólicos.

Em especial, o agente de entrega é selecionado de entre o conjunto constituído por 5-CNAC, SNAD e SNAC, e os seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico; mas é especificamente um sal dissódico de 5-CNAC, um sal dissódico de SNAD, e um sal dissódico de SNAC.

Noutra concretização da invenção, o agente de entrega consoante a invenção é proporcionado sob uma forma micronizada, em especial com partículas com dimensão média

inferior a 40, mais em especial inferior a 20, e ainda mais especificamente inferior a 10 micrómetros.

Em especial, utiliza-se a calcitonina numa quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico, sob forma livre ou a de um seu sal, numa gama de dosagem de entre 0,4 mg e 2,5 mg para um doente, por exemplo humano, por exemplo um ser humano médio com cerca de 70 kg, em conjunto com um agente de entrega para a calcitonina com a fórmula I. Mais especificamente, podem utilizar-se doses de cerca de 0,8 mg, por exemplo de entre 0,6 e 1,2 mg, num método consoante a invenção, ainda mais especificamente doses inferiores a 1 mg mas superiores a 0,4 mg tais como, por exemplo, uma dose de cerca de 0,6-0,8 mg, por exemplo 0,8 mg, mas em especial uma dose de cerca de 0,8 mg, por exemplo de entre 0,8 e 1,2 mg. Administram-se as doses referidas sob a forma de uma única ou de múltiplas doses, mas em especial uma vez ao dia ou, em alternativa, duas vezes ao dia.

Em ainda outra concretização, a invenção descreve uma composição farmacêutica para utilização oral no tratamento ou na prevenção da artrite reumatoide, ou de um estado a ela associado, num doente que dela necessite, que seja proporcionada contendo uma calcitonina, em especial uma calcitonina de salmão, de (Asu 1-7)-enguia ou uma calcitonina humana, mas mais em especial uma calcitonina de salmão, sob forma livre ou a de um seu sal e com um agente de entrega para a calcitonina com a fórmula I, em conjunto com um ou mais diluentes ou veículos aceitáveis do ponto de vista farmacêutico para estes produtos.

Mais especificamente, a invenção diz respeito a uma composição farmacêutica consoante a invenção e tal como se descreveu acima neste documento, em que o agente de entrega é selecionado de entre o conjunto constituído por 5-CNAC, SNAD e SNAC, e os seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico; mas em especial um sal dissódico de 5-CNAC, um sal dissódico de SNAD, e um sal dissódico de SNAC.

Noutra concretização, proporciona-se o agente de entrega utilizado no método consoante a invenção sob uma forma micronizada, em especial uma forma micronizada com uma partícula com dimensão média inferior a 40, mais especificamente inferior a 20, e ainda mais especificamente inferior a 10 micrómetros.

Noutra concretização da invenção, proporciona-se uma composição farmacêutica para utilização na prevenção ou no tratamento da artrite reumatoide, ou de um estado a ela associado, num doente que dela necessite, incluindo uma quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico de uma calcitonina sob a forma livre ou a de um seu sal a uma gama de dosagem de entre 0,4 mg e 2,5 mg, em conjunto com um agente de entrega para a calcitonina com a fórmula I. Mais em especial, a composição farmacêutica inclui calcitonina a uma dosagem de cerca de 0,8 mg, por exemplo entre 0,6 e 1,2 mg, ainda mais em especial de menos que 1 mg mas mais do que 0,4 mg tal como, por exemplo, uma gama de dosagem de cerca de 0,6-0,8 mg, por exemplo 0,8 mg, mas em particular

uma gama de dosagem, de cerca de 0,8 mg, por exemplo entre 0,8 e 1,2 mg. Administram-se as doses referidas sob a forma de uma única ou de múltiplas doses, mas em especial uma vez ao dia ou, em alternativa, duas vezes ao dia.

O termo "oral", tal como se utiliza neste documento, inclui qualquer tipo de via oral (incluindo a via bucal e a via sublingual).

"Agente de entrega", tal como se utiliza neste documento, refere-se a compostos transportadores ou moléculas transportadoras que são úteis na entrega oral de agentes terapêuticos. "Agente de entrega" pode ser utilizado neste documento intercambiavelmente com "veículo".

Uma "quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico" de calcitonina, tal como proporcionada nas formas de dosagem orais consoante a invenção presente, deve ser entendida como uma quantidade de calcitonina que seja suficiente para conseguir uma melhoria clinicamente significativa de um estado associado a artrite reumatoide num ser humano ou animal doente, tal como por exemplo, uma inibição da inflamação das articulações ou do inchaço das articulações esqueléticas, uma inibição, paragem e/ou inversão da erosão e destruição da cartilagem, e/ou uma diminuição da dor que seja suficiente para evitar que estes estados se declarem.

O termo "doente", tal como se utiliza neste

documento, significa um doente que necessite de ser tratado ou no qual se pretenda evitar a artrite reumatoide ou a quem se aplique qualquer dos métodos definidos em 1.1 a 2.3 acima, sendo que doente inclui mamíferos, tais como roedores, vacas, porcos, cães, gatos, e primatas, em especial seres humanos.

O termo "combinação farmacêutica", tal como se utiliza neste documento, significa um produto que resulte de uma mistura ou combinação de mais do que um ingrediente ativo e inclui tanto combinações fixas como não fixas dos ingredientes ativos.

O termo "combinação fixa" significa que os ingredientes ativos, por exemplo calcitonina de salmão e um co-agente, são ambos administrados a um doente em simultâneo sob a forma de uma única entidade ou dosagem.

O termo "combinação não fixa" significa que os ingredientes ativos, por exemplo calcitonina de salmão e um co-agente, são ambos administrados a um doente como entidades separadas, quer em simultâneo, ao mesmo tempo ou sequencialmente mas sem intervalos de tempo definidos, em que a administração referida proporciona teores eficazes do ponto de vista terapêutico dos 2 compostos no corpo do doente.

"Forma de Unidade de Dose Oral" refere-se a unidades fisicamente discretas adequadas para consumo

humano e animal e empacotadas individualmente tal como se conhece na técnica. Contempla-se para os objetivos da invenção presente que as formas de dosagem da invenção presente que incluam quantidades eficazes do ponto de vista terapêutico de calcitonina e de um agente de entrega podem incluir uma ou mais unidades de dose (por exemplo, comprimidos, cápsulas) para conseguir o efeito terapêutico.

O termo "dose múltipla" significa que a composição farmacêutica consoante a invenção e que inclui quantidades eficazes do ponto de vista terapêutico de calcitonina e de um agente de entrega, em especial sob a forma de uma unidade de dose oral, será administrada a um doente humano ou animal em pelo menos duas doses consoante o intervalo entre dosagens apropriado para a composição referida.

O termo "dose única" significa que a composição farmacêutica consoante a invenção e que inclui quantidades eficazes do ponto de vista terapêutico de calcitonina e de um agente de entrega, em especial sob a forma de uma unidade de dose oral, será administrada a um doente humano ou animal numa única dose.

Preferivelmente a calcitonina, por exemplo calcitonina de salmão sob forma livre ou a de um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico, é coadministrada com um inibidor de protease, por exemplo inibidor de catepsina, por exemplo inibidor de catepsina K.

Pode demonstrar-se a utilidade da calcitonina, por exemplo calcitonina de salmão sob forma livre ou a de um seu sal, numa forma de administração oral aceitável do ponto de vista farmacêutico para utilização em qualquer um dos métodos definidos em 1.1 a 1.8 acima ou em qualquer composição farmacêutica tal como as descritas acima neste documento, por métodos de teste em animais bem como clínicos.

Numa concretização da invenção, proporciona-se uma composição farmacêutica para utilização consoante as reivindicações no tratamento ou na prevenção oral da artrite reumatoide, ou de um estado associado a ela, num doente que dele necessite, que inclua uma calcitonina, em especial uma calcitonina de salmão, sob a forma livre ou a de um seu sal, e um agente de entrega para a calcitonina com a fórmula I, e, opcionalmente, um excipiente convencional aceitável do ponto de vista farmacêutico.

As composições podem incluir uma única calcitonina ou qualquer combinação de duas ou mais calcitoninas. A calcitonina preferida é calcitonina de salmão sintética.

Encontram-se comercialmente disponíveis diversas calcitoninas, incluindo calcitonina de salmão, de porco e de enguia, ou podem ser sintetizadas por métodos conhecidos.

As formas de dosagem para administração oral incluem comprimidos, cápsulas, pastilhas, pílulas, hóstias, grânulos, líquidos orais tais como xaropes, suspensões, soluções, emulsões, ou pó para reconstituição.

Para os propósitos da invenção presente, uma dosagem eficaz do ponto de vista terapêutico será em geral de entre cerca de 0,4 mg/dia e cerca de 2,5 mg/dia, em especial de entre cerca de 0,6 mg/dia e cerca de 1,2 mg/dia, e mais especificamente de entre cerca de 0,6 mg/dia e cerca de 0,8 mg/dia ou de entre cerca de 0,8 mg/dia e cerca de 1,2 mg/dia, que se podem administrar a um doente em uma ou múltiplas doses, em especial uma ou duas vezes ao dia, por exemplo um ser humano, por exemplo um ser humano médio com cerca de 70 kg.

Quando o agente farmacologicamente ativo é calcitonina de salmão, dosagem apropriada variará, evidentemente, dependendo de, por exemplo, o hospedeiro e a natureza e severidade do estado que se estiver a tratar. Em especial, o teor de dose particular dos compostos da invenção para um determinado doente dependerá de uma série de fatores tais como a idade, o sexo, a massa corporal, o estado geral de saúde, a dieta, a reação individual do doente que se pretende tratar, da altura da administração, da severidade da doença que se pretende tratar, da atividade do composto especificamente aplicado, da forma de dosagem, do modo de aplicação e de medicação concomitante. A quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico para uma

determinada situação pode ser facilmente determinada por experimentação rotineira e está ao alcance dos conhecimentos e das opiniões de um médico.

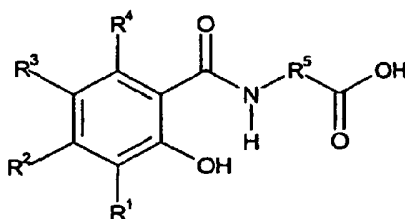
No entanto, em geral, serão obtidos resultados satisfatórios sistemicamente a dosagens diárias de entre cerca de 0,5 µg/kg e cerca de 10 µg/kg de massa corporal do animal, preferivelmente 1 µg/kg a cerca de 6 µg/kg de massa corporal. Para um ser humano médio com cerca de 70 kg isto significa uma dosagem diária de entre cerca de 0,035 e 0,7 mg, em especial de entre cerca de 0,07 mg e cerca de 0,42 mg.

Noutra concretização da invenção, uma dosagem eficaz do ponto de vista terapêutico da calcitonina será em geral de entre cerca de 0,035 mg/dia a 0,7 mg/dia, em especial de entre cerca de 0,07 mg/dia a cerca de 0,42 mg/dia; mas em particular de cerca de 0,42 mg/dia a cerca de 0,7 mg/dia.

Os excipientes inativos aceitáveis do ponto de vista farmacêutico que são utilizados na formulação oral da calcitonina podem incluir polímeros e compostos inativos que, por exemplo, sejam adjuvantes na formulação ou no fabrico da dosagem sólida oral contemplada pela invenção presente ou que possam adjuvar a libertação da composição sólida oral no ambiente gastrointestinal. Os ingredientes farmacêuticos inativos, referidos acima, incluem opcionalmente por exemplo crospovidonas e povidonas, que podem ser

qualquer crospovidona e povidona. A crospovidona é um homopolímero sintético com ligações cruzadas de N-vinil-2-pirrolidona, também denominado 1-etênil-2-pirrolidinona, com uma massa molecular de 1.000.000 ou mais. Incluem-se nas crospovidonas comercialmente disponíveis a Poliplasdone XL, a Poliplasdone XL-10, a Poliplasdone INF-10 disponíveis junto da ISP, Kollidon CL, disponível junto da BASF Corporation. A crospovidona preferida é a Poliplasdone XL. A povidona é um polímero sintético constituído por grupos 1-vinil-2-pirrolidinona com disposição linear e com uma massa molecular em geral de entre 2.500 e 3.000.000. Incluem-se nas povidonas comercialmente disponíveis, Kollidon K-30, Kollidon K-90F disponíveis junto da BASF Corporation e Plasdone K-30 e Plasdone K-29/32, disponíveis junto da ISP. Tal como se mencionou acima, as crospovidonas e as povidonas estão comercialmente disponíveis. Em alternativa, elas podem ser sintetizadas por processos conhecidos. As crospovidonas, povidonas ou suas combinações estão em geral presentes nas composições em quantidades de entre 0,02 e 50 por cento, em peso, em especial numa quantidade de entre 0,5 e 50 por cento, em peso, em relação ao peso total da composição farmacêutica global, preferivelmente numa quantidade de entre 2 e 25 por cento, mais preferivelmente 5 a 20 por cento, em peso, mas em especial de entre 3 e 7 por cento, em peso, em relação ao peso total da composição farmacêutica.

Os agentes de entrega úteis na formulação, por exemplo na formulação oral, são compostos com a fórmula I seguinte



Fórmula I

em que

R¹, R², R³, e R⁴ sejam independentemente hidrogénio, -OH, -NR⁶R⁷, halogéneo, alquilo C₁-C₄, ou alcoxilo C₁-C₄;

R⁵ seja um alquileno C₂-C₁₆ substituído ou não substituído, um alcenileno C₂-C₁₆ substituído ou não substituído, um alquil(arileno) C₁-C₁₂ substituído ou não substituído, ou um aril(alquileno C₁-C₁₂) substituído ou não substituído; e

R⁶ e R⁷ sejam independentemente hidrogénio, oxigénio, ou alquilo C₁-C₄; e os seus hidratos e solvatos alcoólicos. Os compostos com a fórmula I bem como os seus sais dissódicos e os seus solvatos alcoólicos estão descritos no WO 00/059.863, bem como métodos para a sua preparação.

Pode preparar-se o sal dissódico a partir do solvato etanólico evaporando ou secando o solvato etanólico por métodos conhecidos na técnica para formar o sal dissódico anidro. Leva-se a cabo a secagem em geral a uma temperatura de entre cerca de 80 e cerca de 120°C, preferivelmente entre cerca de 85 e cerca de 90°C, e de

preferência a cerca de 85°C. Leva-se em geral a cabo o passo de secagem a uma pressão de 26 polegadas de Hg ou mais. O sal dissódico anidro contém em geral menos do que cerca de 5 % em peso de etanol e preferivelmente menos de cerca de 2 % em peso de etanol, com base nos 100 % de peso total do sal dissódico anidro. Também se pode preparar o sal dissódico do agente de entrega fazendo uma suspensão do agente de entrega em água e adicionando dois equivalentes molares de hidróxido de sódio aquoso, ou de alcóxido de sódio ou de outros semelhantes. Incluem-se nos alcóxidos de sódio, sem que se limitem a estes, o metóxido de sódio, o etóxido de sódio, e combinações destes. Ainda outro método de preparar o sal dissódico envolve fazer reagir o agente de entrega com um equivalente molar de hidróxido de sódio para se obter o sal dissódico. Pode isolar-se o sal dissódico sob a forma de um sólido concentrando a solução contendo o sal dissódico a uma pasta espessa por destilação em vazio. Pode secar-se esta pasta numa estufa de vácuo para se obter o sal dissódico do agente de entrega sob a forma de um sólido. Também se pode isolar o sólido secando por atomização uma solução aquosa do sal dissódico. Podem preparar-se os agentes de entrega por métodos conhecidos na técnica tais como, por exemplo, tal como se mencionaram acima, os métodos descritos nas Patentes US N^{os}. 5.773.647 e 5.866.536. Os solvatos etanólicos, tais como descritos no WO 00/059.863 mencionado acima incluem, mas não se limitam a, um complexo molecular ou iónico de moléculas ou iões do etanol solvente com moléculas ou iões do sal dissódico do agente de entrega. Tipicamente, o solvato etanólico contém

cerca de uma molécula ou ião de etanol por cada molécula de sal dissódico do agente de entrega. Pode preparar-se o solvato etanólico do agente de entrega dissolvendo o agente de entrega em etanol. Tipicamente, dissolve-se cada grama do agente de entrega em entre cerca de 1 a cerca de 50 mL de etanol e em geral, entre cerca de 2 e cerca de 10 mL de etanol. Faz-se então reagir a solução do agente de entrega/etanol com um excesso molar de um sal contendo sódio, tal como um sal monossódico, em relação ao agente de entrega, isto é, por cada mole de agente de entrega existe mais do que uma mole de catiões sódio, obtendo-se o solvato etanólico. Incluem-se nos sais monossódicos apropriados, mas não se limitam a estes, hidróxido de sódio; alcóxidos de sódio, tais como metóxido de sódio e etóxido de sódio; e qualquer combinação dos citados acima. Preferivelmente adicionam-se pelo menos duas moles do sal monossódico à solução etanólica, isto é, por cada mole de agente de entrega existem pelo menos cerca de duas moles de catiões sódio. Em geral, leva-se a cabo esta reação à temperatura de refluxo da mistura ou a uma temperatura inferior, tal como à temperatura ambiente. Recupera-se então o solvato etanólico por métodos conhecidos na técnica, tais como por concentração da suspensão resultante por destilação atmosférica, arrefecimento da suspensão concentrada e filtração para separar o sólido. Pode então secar-se o sólido separado em vazio para se obter o solvato etanólico. Pode-se preparar-se os hidratos dos sais dissódicos dos agentes de entrega secando o solvato etanólico para se formar um sal dissódico anidro, tal como se descreveu acima, e hidratando

o sal dissódico anidro. Preferivelmente, forma-se o monohidrato do sal dissódico. Uma vez que o sal dissódico anidro é muito higroscópico, forma-se o hidrato por exposição à humidade atmosférica. Em geral, leva-se a cabo o passo de hidratação a entre cerca da temperatura ambiente e cerca de 50°C, preferivelmente a entre a temperatura ambiente e cerca de 30°C, num meio com uma humidade relativa de pelo menos 50 %. Em alternativa pode hidratar-se o sal dissódico anidro com vapor de água.

Os agentes de entrega preferidos são ácido *N*-(5-clorossaliciloíl)-8-aminocaprílico (5-CNAC), ácido *N*-(10-[2-hidroxibenzoíl]amino)decanóico (SNAD), ácido *N*-(8-[2-hidroxibenzoíl]amino)caprílico (SNAC) e os seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico, preferivelmente os seus sais monossódicos e dissódicos, os solvatos etanólicos dos seus sais sódicos e os mono-hidratos dos seus sais sódicos bem como quaisquer combinações de todos estes.

O agente de entrega mais preferido de todos é o sal dissódico do 5-CNAC bem como o seu mono-hidrato. Preferivelmente o sal dissódico está presente numa quantidade de mais do que 90 %, em peso, do peso total do 5-CNAC presente na composição.

A razão entre o ingrediente ativo e o agente de entrega presentes é em especial de entre 1/25 a 1/600, mais especificamente entre 1/25 e 1/400, ainda mais especifi-

camente de entre 1/200 e 1/300 e de entre 1/400 e 1/600, respetivamente, sendo a razão mais preferida de todas no caso de composições de sCT/5-CNAC, de entre 0,5 mg-1 mg de sCT para 200 mg-300 mg de sal dissódico de 5-CNAC.

Os agentes de entrega, 5-CNAC, SNAD, e SNAC são muito solúveis em água e são quase completamente absorvidos no trato gastrointestinal, isto é em mais do que 90 %, quer ingeridos sob forma micronizada ou na de um granulado menos fino. No entanto verificou-se, surpreendentemente, que quando se emprega uma forma micronizada destes agentes de entrega na composição, o agente farmacológico presente na composição presente é mais completamente absorvido pelo caudal sanguíneo. Define-se uma forma micronizada do agente de entrega, utilizada na preparação da forma de dosagem oral sólida da invenção presente, como um agente de entrega que, quando adicionado à mistura de agente farmacologicamente ativo com ingredientes inativos do ponto de vista farmacêutico, tem uma dimensão média de partícula inferior a 40 micrómetros. Preferivelmente o agente de entrega da invenção presente possui uma forma micronizada definida como correspondendo a uma dimensão média de partícula inferior a 20 micron. De uma forma mais interessante, o agente de entrega da invenção presente possui uma forma micronizada definida como correspondendo a uma dimensão média de partícula inferior a 10 micron. Podem preparar-se formas micronizadas do agente de entrega da invenção presente moendo-o num moinho que seja aceitável para moer

ingredientes farmacêuticos e que seja capaz de moer os ingredientes farmacêuticos e/ou o agente de entrega até uma dimensão de partícula fina e uniforme, micronizada. Um exemplo de um tal moinho é o Air Jet Mill Gem T[®] (Copley Scientific, Ltd., Nottingham, Reino Unido). O agente de entrega moído fino quer em separado, quer em conjunto com qualquer combinação de ingredientes adicionais moídos finos da invenção presente pode então ser peneirado, por exemplo, sobre um peneiro com aberturas de dimensão adequada, para só permitir a passagem dos ingredientes que tenham as dimensões de partícula pretendidas, ou menores que estas, que são recolhidas para utilização na invenção presente. As composições farmacêuticas da invenção presente contêm tipicamente uma quantidade muito eficaz de um ou mais dos agentes de entrega, isto é, uma quantidade suficiente do agente de entrega para o efeito pretendido. Em geral, o agente de entrega está presente numa quantidade de entre 2,5 % e 99,4 %, em peso, mais preferivelmente de entre 25 % e 50 %, em peso.

Preferivelmente veicula-se uma calcitonina, por exemplo calcitonina de salmão sob forma livre ou a de um seu sal, numa composição farmacêutica oral que inclua calcitonina e um agente de entrega para a calcitonina, com a fórmula I. Mais preferivelmente, a referida composição farmacêutica oral inclui um agente de entrega selecionado de entre o conjunto constituído por 5-CNAC, SNAD, e SNAC. Mais preferivelmente a referida composição farmacêutica

oral inclui um agente de entrega que é selecionado de entre o conjunto constituído por um sal dissódico de 5-CNAC, um sal dissódico SNAD, e um sal dissódico SNAC. Mais preferivelmente, a referida composição farmacêutica oral inclui um agente de entrega sob uma forma micronizada.

A forma oral de entrega aceitável do ponto de vista farmacêutico da composição consoante a invenção pode também incluir um diluente.

O diluente pode ser por exemplo Avicel PH 102 ou 101. O diluente pode estar presente na composição farmacêutica em até 90 %, em peso, com base na composição total, ou pode ser utilizado para completar a diferença de massas entre a da composição farmacêutica pretendida e a atual final, que pode ser por exemplo de até 600 mg, por exemplo 500 mg. Preferivelmente o aglomerante está presente numa quantidade de entre 20 e 70 %, em peso, com base na composição total, por exemplo 40 a 60 %, em peso, por exemplo 50 %, em peso. Quando o peso final da composição farmacêutica for de 500 mg, isto significa quantidades de, por exemplo, 100 mg a 350 mg.

Numa concretização preferida da invenção presente, o diluente é uma celulose microcristalina.

As composições farmacêuticas orais para as quais a utilidade da calcitonina no tratamento da artrite reuma-

toide é demonstrada, podem ser proporcionadas sob a forma de uma cápsula, incluindo uma cápsula com gel mole, um comprimido, um comprimido revestido, outra forma de dosagem sólida para administração oral, todas as quais podem ser preparadas seguindo métodos conhecidos na técnica.

As composições farmacêuticas orais da invenção em apreço podem se preparadas moendo primeiro quer o agente de entrega, quer este agente com qualquer combinação dos ingredientes adicionais da composição presente, a uma dimensão de partícula micronizada. O agente de entrega micronizado ou a mistura deste agente micronizado com os ingredientes adicionais micronizados da invenção presente podem em seguida ser mais processados por métodos convencionais, por exemplo misturando com uma mistura do agente ou agentes ativos, o agente de entrega, a crospovidona ou povidona e outros ingredientes, amassando, e proporcionando o enchimento de cápsulas ou, em vez disto, uma moldagem seguida por um fabrico adicional de comprimidos ou por compressão-moldagem para proporcionar comprimidos. Além disto, pode formar-se uma dispersão sólida por métodos conhecidos seguindo-se processamento adicional para se formar um comprimido ou uma cápsula.

Os exemplos que se seguem servem para ilustrar melhor a invenção e serão facilmente entendidos por indivíduos com conhecimentos médios da técnica. Não se pretende que os exemplos sejam limitativos da invenção presente, de forma alguma.

Exemplos

A. Exemplos de Formulação

EXEMPLO 1: Formulação 1 (3 fabricos)

Preparação de 5-CNAC Micronizado: Adiciona-se 5-CNAC moído em grosso, que se pretende micronizar, a um moinho de jatos (Air Jet Mill Gem T ® Copley Scientific, Ltd., Nottingham, Reino Unido) utilizando um recipiente cerâmico 80 para moinho de jatos, com 8 cm de diâmetro, a 6 bar de N₂, com fieiras de 0,5 mm e alimentação manual de cerca de 700 g/h. Submete-se o 5-CNAC alimentado a uma micronização por jatos e monitorizam-se periodicamente amostras ao microscópio por medições com uma régua de referência para se identificar quando se atingiu a dimensão média pretendida para as partículas micronizadas. Moeram-se três lotes diferentes para se criarem fabricos com dimensões médias de partícula de $D_{50} = 6 \mu\text{m}$, $35 \mu\text{m}$, e $46 \mu\text{m}$. Peneira-se cada um dos fabricos micronizados utilizando um moinho de peneiros cónico (Quadro Comil, Quadro Engineering Incorporated 613 Colby Drive, Waterloo, Ontário, Canadá N2V 1A1) com peneiros cónicos U10, de $813 \mu\text{m}$, um batedor redondo, operando a 1.500 rpm com uma produção de cerca de 150 kg/h.

Formulação I-3. Formulação de Calcitonina de Salmão com 5-CNAC em Partículas de Diferentes Dimensões

Ingrediente	Quantidade (mg)	Percentagem (%)
Calcitonina de salmão	1	0,25
5-CNAC micronizado	228	57
Avicel PH 102®	147	36,75
Crospovidona, NF	20	5
Estearato de magnésio	4	1
Total	400	100

Preparação da Formulação 1: Preparam-se três fabricos diferentes de comprimidos recorrendo aos três fabricos diferentes de 5-CNAC dissódico micronizado acima, um dos fabricos de comprimidos possuindo partículas de 5-CNAC dissódico com uma dimensão média de 46 micron (Fabrico A), o segundo dos fabricos de comprimidos possuindo partículas de 5-CNAC dissódico com uma dimensão média de 6 micron (Fabrico B), e o terceiro dos fabricos de comprimidos possuindo partículas de 5-CNAC dissódico com uma dimensão média de 35 micron (Fabrico C).

Misturaram-se 0,50 g de calcitonina de salmão, previamente peneirada através de um peneiro de 40 mesh, 57 g de sal dissódico de 5-CNAC micronizado, peneirado através de um peneiro de 35 mesh, e 10 g de Poliplasdon XL (crospovidona, NF, International Specialty Products, 1361 Alps Road, Wayne, New Jersey, 07470, EUA) num recipiente de

500 mL, e misturaram-se com um misturador Turbula dando-lhes 100 rotações a uma velocidade de 46 RPM. Adicionaram-se mais 57 g de sal dissódico de 5-CNAC micronizado, peneirado através de um peneiro de 35 mesh, e 36,75 g de Avicel PH 102® ao recipiente aplicando-se à mistura 500 rotações a uma velocidade de 46 RPM. Adicionou-se mais 36,75 g de Avicel PH 102 ® ao recipiente aplicando-se 100 rotações adicionais a uma velocidade de 46 RPM. Peneira-se 2,0 g de estearato de magnésio para dentro do recipiente utilizando um peneiro de 35 mesh e mistura-se durante 1 minuto a uma velocidade de 46 RPM. Comprime-se a mistura final a comprimidos numa prensa de comprimidos Manesty B3B. Os comprimidos pesam cerca de 400 mg.

EXEMPLO 2: Preparação das Formulações 2-3:

Em alternativa, proporcionam-se formulações adicionais:

Formulação 2:

Ingrediente	% para o lote	mg por comprimido do lote
Calcitonina de salmão recombinante	0,12	0,6
5-CNAC (I)	0,24a	1,2
5-CNAC (II)	45,36b	226,8
Avicel PH 101 (I)	3a	15a
Avicel PH 101 (II)	44,9b	224,9b
Crospovidona	5	25

(continuação)

Ingrediente	% para o lote	mg por comprimido do lote
Aerosil 200 PH	0,3	1,5
Estearato de magnésio	1,0	5
Peso total do comprimido (mg)	100	500

O peso da unidade (a + b) listada como sal dissódico de 5-CNAC corresponde a pesos combinados de 200 mg de ácido livre 5-CNAC.

O peso da unidade (a + b) de Avicel PH 101 (I) e (II) corresponde a um peso combinado de Avicel PH 101.

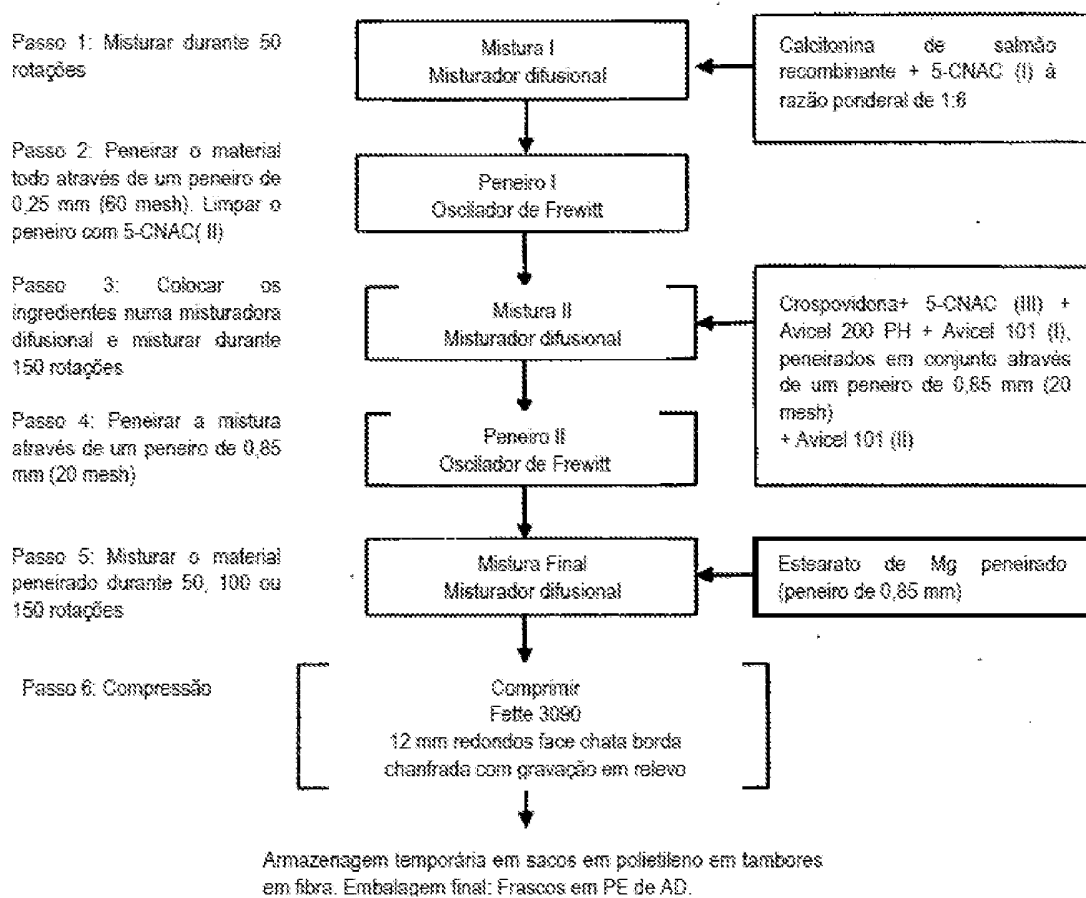
Formulação 3

Ingrediente	% para o lote	mg por comprimido do lote
Calcitonina de salmão recombinante	0,16	0,8
5-CNAC (I)	2,1a	4,8a
5-CNAC (II)	2,1b	4,8b
5-CNAC (III)	41,4c	218,4c
Avicel PH 101 (I)	3a	15a
Avicel PH 101 (II)	44,9b	224,7b
Crospovidona	5	25
Aerosil 200 PH	0,3	1,5
Estearato de magnésio	1,0	5
Peso total por comprimido (mg)	100	500

O peso da unidade (a + b) listada como sal dissódico de 5-CNAC corresponde a pesos combinados de 200 mg de ácido livre 5-CNAC.

O peso da unidade (a + b) de Avicel PH 101 (I) e (II) corresponde a um peso combinado de Avicel PH 101.

O processo para a preparação das formulações acima é semelhante ao descrito no Exemplo 1. No entanto, existem algumas diferenças, descritas adiante:



- 1 Pesar 0,25 g de SCT DS;
- 2 Misturar com a Parte I de 5-CNAC;
- 3 Peneirar material misturado do Passo 2 através de peneiro #60 (0,25 mm);
- 4 Lavar o peneiro do Passo 3 com a Parte II do 5-CNAC;
- 5 Peneirar Aerosil 200PH e a Parte I de Avicel PH101 através de peneiro #20 mesh (0,85 mm);

6 Adicionar Avicel PH101 (Parte II), material peneirado do Passo 5, 5-CNAC (Parte III), material peneirado do Passo 4, Crospovidona a uma misturadora difusional e misturar durante 150 rotações;

7 Peneirar o material misturado através de um peneiro de #20 mesh (0,85 mm);

8 Peneirar o Estearato de Mg através de um peneiro de #20 mesh (0,85 mm) e adicionar à mistura do Passo 7;

9 Lubrificar durante 50 rotações;

10 Comprimir a mistura a comprimidos redondos de 12 mm FFBE com gravação em relevo de NVR/984.

Todo o equipamento utilizado é o mesmo que se descreveu para o Exemplo 1.

EXEMPLO 3 Preparação da Formulação 4:

Comprime-se a formulação 2 mencionada acima a comprimidos com diversas durezas utilizando uma prensa Manesty Beta ou uma Fette 3090 e diferentes forças de compressão. Testaram-se os comprimidos resultantes com diferentes perfis de dissolução em Macacos Rhesus e quanto à absorção oral de sCT. Listam-se os comprimidos e as suas propriedades físicas nas Tabelas 1 e 2 adiante:

Tabela 1

0,6 mg							
Velocidade: 197,600 tab/h que é 27 rpm							
Força (KN)	Peso (mg)	Peso RSD	Espessura (mm)	Dureza (Kp)	Gama de durezas	DT	Friabi- lidade
5,5	500,58	0,58	4,95	5,88	5,7-6,1	30s	
6	504,15	0,89	4,86	6,79	5,7-7,7	40s	0,73
7,1	503,68	1,01	4,6	9,41	8,3-10,4	2m30s-2m15s	0,25
8	499,68	0,69	4,52	10,24	9,8-10,9	3m40s-5m35s	0,52
8,5	502,04	0,93	4,47	11,7	11,2-12,8	4m30s-5m46s	0,25
9	505,74	0,62	4,43	12	11,7-12,6	6m 15s-7m55s	0,14
10,2	504,8	0,57	4,31	13,74	12,8-14,6	7m 19s-8m8s	

Tabela 2:

0,8 mg							
Velocidade: 329.400 tab/h que é 45 rpm							
Força (KN)	Peso (mg)	Peso RSD	Espessura (mm)	Dureza (Kp)	Gama de durezas	DT	Friabi- lidade
5,1	497,01	0,67	4,88	2,94	2,4-3,1	20s	1,1 (lasca severamente)
6,4	497,97	0,75	4,66	4,22	3,7-4,7	30-35s	0,38 (lasca ligeirament e)
7	499,49	1	4,5	5,26	4,6-6,0	1m10s	0,44
8	496,66	0,57	4,43	6,51	6,0-7,1	2m42s	0,14
9,1	497,56	0,55	4,31	7,87	7,5-8,3	2m35s-3m59s	0,1
10	503,16	0,71	4,25	8,34	8-8,9	3m40s-4m30s	0,05
11,2	503,21	0,66	4,18	9,65	9,3-10,1	5m40s-6m55s	0,03
12,1	502,76	0,39	4,05	11-5	10,9-11,8	8m34s	

em que:

RSD é o Desvio Padrão Relativo; e

DT é o período de desintegração

e os seus perfis de dissolução estão delineados na Figura 1 adiante:

EXEMPLO 4: Indução e avaliação da artrite

A artrite induzida em roedores pela administração sistêmica de colagénio de tipo II (CII) é um modelo experimental com muitas semelhanças à AR, e que é largamente utilizado para estudar os processos de doença (revisto em Wooley PH, Chapedelaine JM, Immunogenetics of collagen-induced arthritis, Crit. Ver. Immunol. 1987; **8**: 1-22; e em Trentham DE, Collagen arthritis as a relevant model for rheumatoid arthritis, Arth. Rheum. 1982; **25**: 911-6).

Por imunização com CII em adjuvante de Freund completo, as estirpes sensíveis de roedores desenvolvem artrite, que é caracterizada por respostas imunológicas celulares e humorais ao CII. Tal como a **AR**, a artrite induzida por colagénio (**AIC**) é caracterizada pelo aparecimento rápido da inflamação das articulações seguido pela erosão da cartilagem e do osso.

Pode obter-se colagénio bovino de tipo II altamente purificado para a **AIC** junto da Chondrex, Inc.; 2607 151st Place NE, Redmond, Washington 98052, EUA.

Injetam-se os animais (ratos machos Lewis ou murganhos machos DBA/1 J (H-2^q) (Harlan Laboratories UK, Oxford, Reino Unido) por via intradérmica na base das suas caudas com uma única injeção de 100 µg de CII, emulsionado em adjuvante de Freund completo (Difco, Detroit, MI, EUA) às 8-10 semanas de idade.

Monitorizam-se os animais quanto a sinais de artrite uma semana depois da imunização numa base diária e adota-se um sistema de classificação clínico em que a cada membro é conferida uma classificação clínica com base nos sinais visuais de edema e/ou eritema como se segue: 0 = normal, 1 = ligeiro inchaço e/ou eritema na base da pata, 2 = edema franco e eritema envolvendo a pata inteira, 2,5 = edema pronunciado e eritema levando a uma incapacidade de mobilidade do membro, 3 = anquilose, tal como previamente descrita em Malfait AM, Butler DM, Presky DH *et al.*, Blockade of IL-12 during the induction of collagen-induced arthritis (CIA) markedly attenuates the severity of the arthritis, Clin. Exp. Immunol. 1998; **111**: 377-83.

Classifica-se cada membro desta maneira atingindo-se uma classificação máxima de 12 por animal. Também se medem diariamente as patas traseiras, para determinar inchaços das patas, utilizando uma craveira (menor

alteração detetável = 0,1 mm, Kroeplin, Schluchtern, Alemanha).

No estudo presente, induziu-se a artrite reumatoide pelo modelo de Artrite Induzida por colagénio (modelo AIC) em ratos Lewis (de 8-9 semanas), por injeção intradérmica de colagénio de tipo II porcino.

No conjunto de animais injetados com colagénio e não tratados (grupo com AIC) a doença ocorria a partir do dia 11-14. No grupo em tratamento tratavam-se os ratos duas vezes ao dia quer com 50 mg/kg de 5-CNAC, quer com 50 mg/kg de 5-CNAC + calcitonina a 2 mg/kg.

Mostram-se os resultados na Figura 2, em que se apresenta o terminal C do telopéptido de colagénio de tipo II (CTX-II no soro) como uma % do controlo no dia 21 após a injeção de colagénio, para os diferentes grupos (de controlo, com AIC, e com AIC + Calcitonina).

Detetava-se a doença no grupo com AIC através de um aumento significativo do terminal C do telopéptido de colagénio de tipo II (CTX-II no soro) em comparação com o controlo. O tratamento com Calcitonina era capaz de diminuir este efeito em 33 %.

Lisboa, 8 de setembro de 2015

REIVINDICAÇÕES

1. Uma composição farmacêutica para utilização no tratamento oral ou na prevenção da artrite reumatoide num doente que dela necessite, incluindo uma quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico de calcitonina sob forma livre ou a de um seu sal e um agente de entrega para a calcitonina em conjunto com um ou mais diluentes ou veículos aceitáveis do ponto de vista farmacêutico para eles, selecionando-se o agente de entrega de entre o conjunto constituído por 5-CNAC, SNAD e SNAC e os seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico, em que a referida calcitonina sob forma ou a de um seu sal seja proporcionada ao referido doente a uma gama de dosagem de entre 0,4 mg e 2,5 mg para um ser humano médio com cerca de 70 kg, uma ou duas vezes ao dia.

2. Uma composição farmacêutica para utilização no tratamento na prevenção oral da inflamação das articulações associada à artrite reumatoide num doente que dela necessite, incluindo uma quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico de calcitonina sob forma livre ou a de um seu sal e um agente de entrega para a calcitonina em conjunto com um ou mais diluentes ou veículos aceitáveis do ponto de vista farmacêutico para estes, sendo o referido agente de entrega selecionado de entre o conjunto constituído por 5-CNAC, SNAD e SNAC e os seus sais aceitáveis do

ponto de vista farmacêutico, em que a referida calcitonina sob forma livre ou a de um seu sal seja proporcionada ao referido doente a uma gama de dosagem de entre 0,4 mg e 2,5 mg para um ser humano médio com cerca de 70 kg, uma ou duas vezes ao dia.

3. Uma composição farmacêutica para utilização no tratamento ou prevenção oral de inchaços de articulações esqueléticas associados à artrite reumatoide de um doente que dela necessite, incluindo uma quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico de calcitonina sob forma livre ou a de um seu sal e um agente de entrega para a calcitonina em conjunto com um ou mais diluentes ou veículos aceitáveis do ponto de vista farmacêutico para estes, sendo o referido agente de entrega selecionado de entre o conjunto constituído por 5-CNAC, SNAD e SNAC e os seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico, em que a referida calcitonina sob forma livre ou a de um seu sal seja proporcionada ao referido doente a uma gama de dosagem de entre 0,4 mg e 2,5 mg para um ser humano médio com cerca de 70 kg, uma ou duas vezes ao dia.

4. Uma composição farmacêutica para utilização no tratamento na prevenção oral da dor associada à artrite reumatoide num doente que dela necessite, incluindo uma quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico de calcitonina sob forma livre ou a de um seu sal e um agente de entrega para a calcitonina em conjunto com um ou mais

diluentes ou veículos aceitáveis do ponto de vista farmacêutico para estes, sendo o referido agente de entrega selecionado de entre o conjunto constituído por 5-CNAC, SNAD e SNAC e os seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico, em que a referida calcitonina sob forma livre ou a de um seu sal seja proporcionada ao referido doente a uma gama de dosagem de entre 0,4 mg e 2,5 mg para um ser humano médio com cerca de 70 kg, uma ou duas vezes ao dia.

5. A composição de qualquer uma das Reivindicações 1 a 4, em que a calcitonina referida seja calcitonina de salmão.

6. A composição de qualquer uma das Reivindicações 1 a 5, em que o agente de entrega seja um sal dissódico, um solvato etanólico ou um hidrato de 5-CNAC, SNAD e SNAC.

7. A composição de qualquer uma das Reivindicações 1 a 6, em que a referida composição farmacêutica inclua um agente de entrega selecionado de entre o conjunto constituído por um sal dissódico de 5-CNAC, um sal dissódico de SNAD, e um sal dissódico de SNAC.

8. A composição de qualquer uma das Reivindicações 1 a 7, em que o agente de entrega esteja sob forma micronizada.

9. A composição da Reivindicação 8, em que o referido agente de entrega micronizado tenha partículas com dimensão média inferior a 20 micrómetros.

10. A composição de qualquer uma das Reivindicações 1 a 9, em que a quantidade de calcitonina sob forma livre ou a de um seu sal seja de entre 0,6 mg e 1,2 mg.

11. A composição de qualquer uma das Reivindicações 1 a 10, em que a calcitonina esteja conjugada a uma molécula de polímero.

12. A composição da Reivindicação 11, em que o polímero referido seja uma povidona ou crospovidona.

13. A composição de qualquer uma das Reivindicações 1 a 12, em que a composição referida inclua uma segunda substância farmacêutica selecionada de entre o conjunto constituído por uma calcitonina com origem diferente, um análogo ou um derivado de calcitonina, inibidores de COX-2, inibidores mistos de COX-1 e de COX-2, antiálgicos, formadores de osso e agente de anti-resorção de ossos.

14. A composição de qualquer uma das Reivindicações 1 a 13, em que a calcitonina referida em forma livre ou na de um seu sal seja proporcionada ao doente referido uma vez ao dia.

15. A composição de qualquer uma das Reivindicações 1 a 13, em que a calcitonina referida em forma livre ou na de um seu sal seja proporcionada ao doente referido duas vezes ao dia.

Lisboa, 8 de setembro de 2015

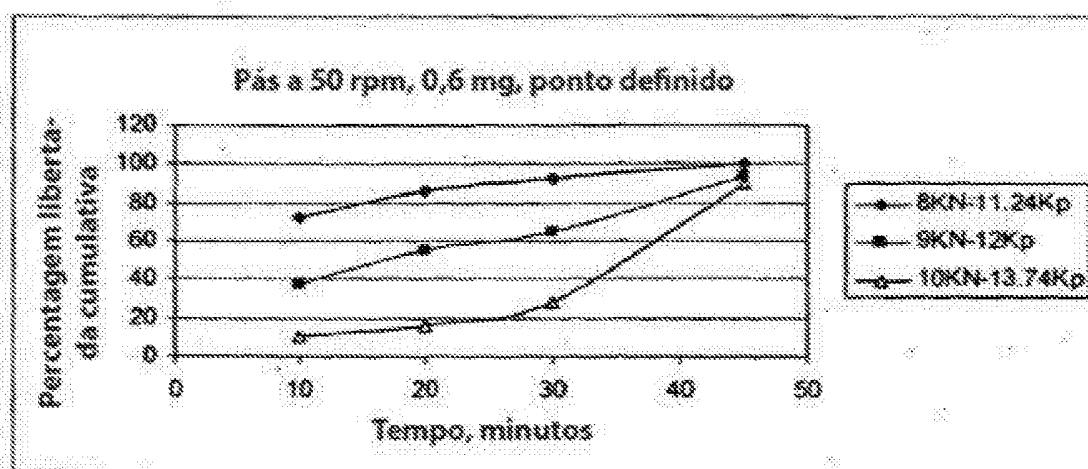


FIGURA 1

DIA 21

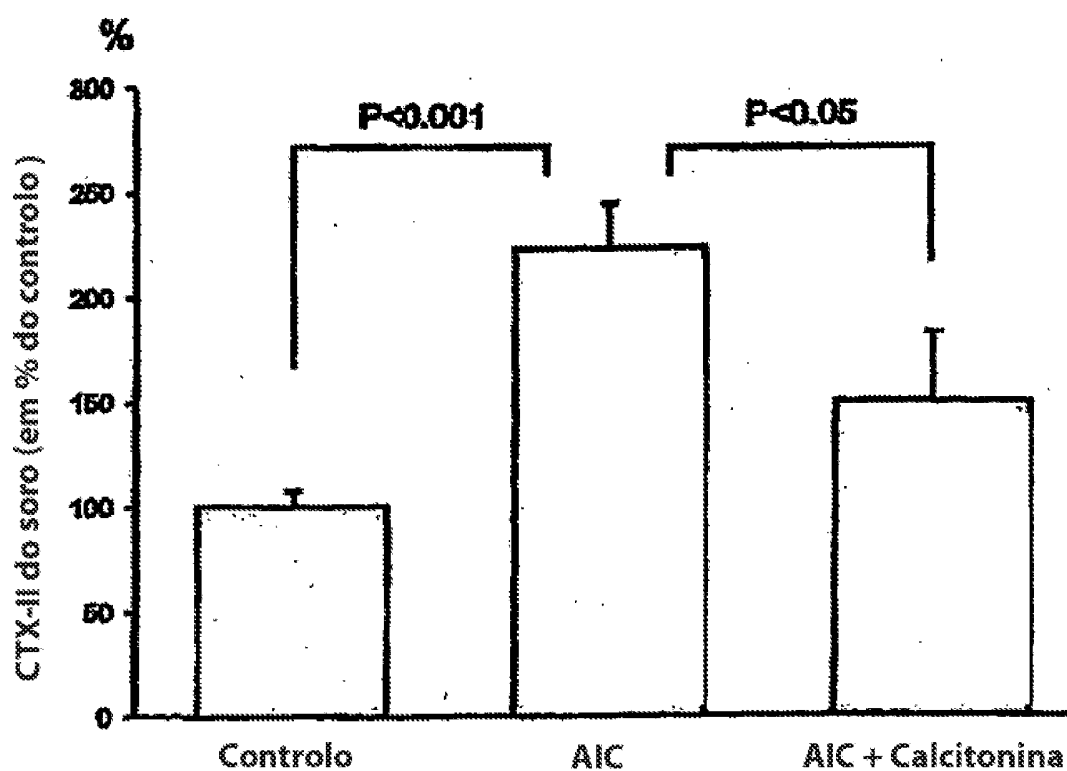


FIGURA 2

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- WO 00059863 A
- US 5773647 A
- US 5886536 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- SIAMOPOULOU A. et al. *Calcif Tissue Int*, 2001, vol. 69, 25-30
- SILEGHEM A. *Annals of Rheumatic Diseases*, 1992, vol. 51, 761-764
- LELOUP G. *J Bone Miner Res*, 1994, vol. 9, 891-902
- ZHENG MH et al. *Exper Mole Pathol*, 1992, vol. 57, 105-115
- EINHORN TA et al. *Clin Orthop*, 1991, vol. 262, 286-297
- BAXTER et al. *Endocrinology*, 1984, vol. 114, 1196-1202
- FRANCHIMONT P. *J Clin End Metab*, 1989, vol. 69, 259-266
- WOOLEY PH ; CHAPEDELAINE JM. Immunogenetics of collagen-induced arthritis. *Crit Rev Immunol*, 1987, vol. 6, 1-22
- TRENTAM DE. Collagen arthritis as a relevant model for rheumatoid arthritis. *Arth Rheum*, 1982, vol. 25, 911-6
- MALFAIT AM ; BUTLER DM ; PRESKY DH et al. Blockade of IL-12 during the induction of collagen-induced arthritis (CIA) markedly attenuates the severity of the arthritis. *Clin Exp Immunol*, 1998, vol. 111, 377-83