



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

**(11) PI 0209748-6 B1**

**(22) Data do Depósito:** 31/05/2002

**(45) Data de Concessão:** 24/11/2015

**(RPI 2342)**



---

**(54) Título:** COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL COMPREENDENDO HORMONIO PARATIREOIDE(PTH), E SEU USO

**(51) Int.Cl.:** A61K 38/29; A61K 38/23

**(30) Prioridade Unionista:** 01/06/2001 US 60/295,169

**(73) Titular(es):** NOVARTIS AG

**(72) Inventor(es):** JOSEPH AULT, MOISE AZRIA, SIMON DAVID BATEMAN, JAMES F. MCLEOD

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL COMPREENDENDO HORMONIO PARATIREOIDE(PTH), E SEU USO"**.

Antecedentes da Invenção

5     1. Campo da Invenção

A presente invenção refere-se à liberação oral de hormônio paratireóide (PTH). Mais particularmente, a invenção refere-se ao uso de calcitonina em combinação com PTH para a administração oral de PTH.

2. Descrição da Técnica Relacionada

10             Estudos de PTH feitos em animais e seres humanos com PTH, peptídeos relacionados a PTH e análogos de PTH demonstraram sua utilidade em aumentar a formação de osso e ressorção de osso e tem despertado interesse em seu uso para o tratamento de osteoporose e distúrbios relacionados ao osso. No entanto, a utilidade clínica do PTH é limitada pela ocorrência de hipercalcemia, hipercalcuria e nefrolitíase. A ocorrência desses

15             efeitos colaterais potencialmente tóxicos e alterações no metabolismo de cálcio permaneceram um obstáculo para a exploração dos benefícios de dosagens mais altas de PTH e requereram, por questões de segurança, que as concentrações de PTH no plasma permanecessem dentro de uma faixa estreita. Se os efeitos de hipercalcemia, amplamente mediados por osteoclastos, pudessem ser separados dos efeitos de formação de osso, amplamente mediados por osteoblastos, então a janela terapêutica para terapia de PTH oral poderia ser aumentada. Em contraste com PTH, as calcitoninas reduzem as concentrações de cálcio no soro interagindo diretamente com osteoclastos resultando na redução da área de superfície de ressorção do osso

20             pelos osteoclastos e redução na rede de ressorção de osso. Devido a uma diminuição na concentração do cálcio no plasma, há uma diminuição correspondente nas concentrações de cálcio na urina, um fator de risco conhecido para nefrolitíase. A presente invenção descreve um método para administrar oralmente PTH, o qual amplia a janela terapêutica para administração de PTH e permite a administração oral de doses de PTH maiores sem os efeitos colaterais de hipercalcemia potencialmente tóxicos.

25             

30

### Sumário da Invenção

Desse modo, a presente invenção refere-se a um método para administração oral de uma dose eficaz de PTH compreendendo co-administrar oralmente a um paciente com necessidade de PTH uma quantidade eficaz de PTH e uma quantidade eficaz de calcitonina.

A administração de PTH a primatas resulta em concentrações maiores no plasma de hormônio paratireóide no soro e cálcio no soro. Por outro lado, a administração de calcitonina de salmão (sCT) a primatas resulta em um aumento nas concentrações de sCT no soro e uma redução no cálcio do soro. Foi agora constatado que a administração oral de uma combinação de PTH e calcitonina, enquanto resultando em níveis de concentração de PTH e calcitonina no plasma similares àqueles conseguidos quando da administração de cada agentes sozinho, surpreendentemente, resulta na redução das concentrações de cálcio no soro para o nível observado com a calcitonina sozinha. Em efeito, a calcitonina anula o efeito hipercalcêmico do PTH enquanto atingindo a mesma redução no cálcio do soro obtida quando a calcitonina é administrada sozinha, na ausência de PTH. A administração de calcitonina com terapia de PTH permite os efeitos terapêuticos adicionais que as doses de PTH presentes impedem sem os efeitos colaterais hipercalcêmicos. Adicionalmente, a calcitonina provê um efeito analgésico que é útil em contrabalancear a dor do osso geralmente associada com administração de PTH.

A invenção também refere-se a um método de estímulo de nova formação de osso compreendendo administrar oralmente a um paciente com necessidade de nova formação de osso uma quantidade terapêuticamente eficaz de um PTH e uma quantidade terapêuticamente eficaz de calcitonina.

Em uma modalidade adicional, a invenção refere-se a um método de tratamento ou prevenção de osteoporose compreendendo administrar oralmente a um paciente com necessidade do dito tratamento ou prevenção de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um PTH e uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma calcitonina.

A invenção refere-se também a uma composição adequada para

liberação oral compreendendo um PTH e uma calcitonina, por exemplo, para administração oral simultânea, concomitante ou seqüencial do PTH e da calcitonina.

5 A invenção refere-se ainda ao uso de PTH e calcitonina para a preparação de um medicamento oralmente administrável para a estimulação de uma nova formação de osso, por exemplo, para administração simultânea, concomitante ou seqüencial do PTH e calcitonina.

A invenção refere-se ainda a um kit para o estímulo de nova formação de osso compreendendo PTH e calcitonina adequados para administração oral junto com instruções para a sua administração oral, por exemplo, administração oral simultânea, concomitante ou sequencial.

Características e vantagens adicionais da invenção se tornarão aparentes a partir da descrição detalhada que segue da invenção.

#### Descrição Detalhada da Invenção

15 O hormônio paratireóide ou PTH pode ser de comprimento completo, forma de 84 aminoácido 84 do hormônio paratireóide, por exemplo, a forma humana, hPTH (1-84), ou qualquer polipeptídeo, proteína, fragmento de proteína, ou fragmento modificado, isto é, peptídeos relacionados a PTH e análogos de PTH, capazes de imitar a atividade de hPTH (1-84) ao controlar o metabolismo de cálcio e fosfato para formar osso no corpo humano.

20 Os fragmentos de PTH vão geralmente incorporar pelo menos o primeiro resíduo N-terminal 28 e inclui PTH (1-28), PTH (1-31), PTH (1-34), PTH (1-37), PTH (1-38) e PTH (1-41) ou seus análogos, por exemplo, PTS893. O PTH pode ser um PTH único ou qualquer combinação de dois ou mais

25 PTHs. Esses hormônios paratireóide estão comercialmente disponíveis ou podem ser obtidos recombinantemente, através de síntese de peptídeo, ou através de extração do fluido humano através de métodos bem compreendidos na técnica.

A calcitonina para uso na presente invenção pode ser qualquer

30 calcitonina, incluindo sua fonte natural, sintética ou recombinante, bem como derivados de calcitonina tal como calcitonina de enguia 1,7-Asn. Várias calcitoninas, incluindo calcitonina de salmão, porco e de enguia, estão comerci-

almente disponíveis e são comumente empregadas para o tratamento de, por exemplo, doença de Paget, hipercalcemia de malignidade e de osteoporose. A calcitonina pode compreender uma calcitonina única ou qualquer combinação de duas ou mais calcitoninas. A calcitonina preferida é calcitonina de salmão sintética.

As calcitoninas estão comercialmente disponíveis ou podem ser obtidas através de métodos conhecidos.

A quantidade de PTH a ser administrada é geralmente uma quantidade eficaz para estimular nova formação de osso, isto é, uma quantidade terapeuticamente eficaz. Esta quantidade vai variar necessariamente com a idade, tamanho, sexo e condição do indivíduo a ser tratado, a natureza e gravidade do distúrbio a ser tratado e similar. No entanto, a quantidade pode ser menor do que essa quantidade quando uma pluralidade de composições deve ser administrada, isto é, a quantidade eficaz total pode ser administrada em unidades de dose cumulativas. A quantidade de PTH pode ser também maior do que a quantidade eficaz quando a composição provê liberação prolongada do agente farmacologicamente ativo. A quantidade total de PTH a ser usada pode ser determinada através de métodos conhecidos daqueles versados na técnica. No entanto, em geral, resultados satisfatórios serão obtidos sistemicamente em dosagens diárias de a partir de cerca de 0,001  $\mu\text{g/kg}$  a cerca de 10  $\text{mg/kg}$  de peso do corpo do animal, de preferência 1  $\mu\text{g/kg}$  a cerca de 6  $\mu\text{g/kg}$  de peso do corpo.

A dosagem apropriada de calcitonina a ser administrada, por certo, dependerá, por exemplo, da quantidade de PTH a ser administrada e da gravidade da condição que está sendo tratada. No entanto, em geral, resultados satisfatórios serão obtidos sistemicamente em doses diárias de a partir de cerca de 0,5  $\mu\text{g/kg}$  a cerca de 10  $\mu\text{g/kg}$  de peso do corpo do animal, de preferência 1  $\mu\text{g/kg}$  a cerca de 6  $\mu\text{g/kg}$  de peso do corpo.

A administração oral pode ser realizada regularmente, por exemplo, uma ou mais vezes em uma base diária ou semanal; intermitentemente, por exemplo, irregularmente durante um dia ou uma semana; ou ciclicamente, por exemplo, regularmente por um período de dias ou semanas

seguido por um período sem administração.

A co-administração de PTH e calcitonina inclui administração simultânea, concomitante ou seqüencial dos dois compostos. Administração simultânea significa administração dos dois compostos em uma forma de dosagem única; administração concomitante significa administração dos dois compostos quase ao mesmo tempo mas em formas de dosagem separadas; e administração seqüencial significa administração de um dos compostos, após o que o outro é administrado. Administração seqüencial pode também tomar a forma de administração simultânea ou concomitante dos dois compostos, seguido por parada da administração simultânea ou concomitante e então administração continuada de um dos dois compostos sozinho.

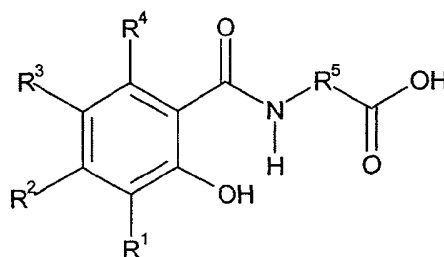
A administração oral do PTH e calcitonina de acordo com a presente invenção pode ser realizada de qualquer maneira conhecida, por exemplo, como uma forma de dosagem líquida ou sólida.

As formas de dosagem líquidas incluem soluções, emulsões, suspensões, xaropes e elixires. Em adição ao PTH e/ou calcitonina, as formulações líquidas podem também incluir excipientes inertes comumente usados na técnica, tal como agentes solubilizantes, tal como etanol; óleos tal como óleos de semente de algodão, de rícino e sésamo; agentes umectantes; agentes emulsificantes; agentes de suspensão; adoçantes; aromatizantes; e solventes tal como água.

As formas de dosagem sólidas incluem cápsulas, cápsulas macias-gel, comprimidos, pastilhas, pós, grânulos ou outras formas de dosagem oral sólidas, todas as quais podem ser preparadas através de métodos bem conhecidos na técnica. Em adição ao PTH e/ou calcitonina, essas formas de dosagem sólidas geralmente incluem uma agente de liberação farmacologicamente aceitável para PTH e/ou calcitonina.

Agentes de liberação adequados são qualquer um dos 123 aminoácidos modificados descritos na Patente U.S. Nº 5.866.536 ou qualquer um dos 139 aminoácidos modificados descritos na Patente U.S. No. 5.773.647 ou qualquer combinação deles. Os conteúdos das Patentes U.S. Nºs 5.773.647 e 5.866.536 acima mencionadas são desse modo aqui incor-

porados a título de referência em sua totalidade. Em adição, o agente de liberação pode ser o sal de dissódio de qualquer um dos aminoácidos acima mencionados bem como seus solvatos de etanol e hidratos. Compostos adequados incluem compostos da fórmula I que segue



Fórmula I

5

onde

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  e  $R^4$  são independentemente hidrogênio, -OH, - $NR^6R^7$ , halogênio,  $C_1$ - $C_4$  alquila ou  $C_1$ - $C_4$  alcóxi;

$R^5$  é um  $C_2$ - $C_{16}$  alquilenos substituído ou não-substituído,  $C_2$ - $C_{16}$  alquilenos substituído ou não-substituído,  $C_1$ - $C_{12}$  alquil(arileno) substituído ou não-substituído, ou aril( $C_1$ - $C_{12}$  alquilenos) substituído ou não-substituído; e

$R^6$  e  $R^7$  são independentemente hidrogênio, oxigênio ou  $C_1$ - $C_4$  alquila; e seus hidratos e solvatos de álcool. Os compostos da fórmula I bem como seus sais de dissódio e seus solvatos de álcool e hidratos são descritos no WO 00/059863, junto com métodos para preparação deles.

Os agentes de liberação preferidos são ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico (5-CNAC), ácido N-(10-[2-hidroxibenzoil]amino)decanóico (SNAD), ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]amino)caprílico (SNAC) e seus sais de monossódio e dissódio, solvatos de etanol dos seus sais de sódio e os monoidratos dos seus sais de sódio e qualquer combinação deles. O agente de liberação mais preferido é o sal de dissódio de 5-CNAC e seu monidrato.

As composições farmacêuticas da presente invenção tipicamente contêm uma quantidade eficaz de liberação de um ou mais dos agentes de liberação, isto é, uma quantidade suficiente para liberar o PTH

e/ou calcitonina para o efeito desejado. Em geral, o agente de liberação está presente em uma quantidade de 2,5% a 99,4% em peso, com mais preferência 25% a 50% em peso da composição total.

As composições podem adicionalmente compreender aditivos em quantidades geralmente empregadas incluindo, mas não limitado a, um  
5 ajustador de pH, um conservante, um aromatizante, um agente de mascaramento de gosto, uma fragrância, um umectante, um tonificante, um corante, um tensoativo, um plastificante, um lubrificante tal como estearato de magnésio, um auxiliar de fluxo, um auxiliar de compressão, um solubilizante,  
10 um excipiente, um diluente tal como celulose microcristalina, por exemplo, Avicel PH 102 fornecido pela FMC corporation, ou qualquer combinação deles. Outros aditivos podem incluir sais de tampão de fosfato, ácido cítrico, glicóis e outros agentes de dispersão.

A composição pode também incluir um ou mais inibidores de  
15 enzima, tal como actinonina ou epiactinonina e seus derivados; aprotinina, Trasylol e inibidor Bowman-Birk.

Ainda, um inibidor de transporte, isto é, uma p-glicoproteína tal como Cetoprofina, pode estar presente nas composições da presente invenção.

20 As composições farmacêuticas sólidas da presente invenção podem ser preparadas através de métodos convencionais, por exemplo, misturando uma mistura do agente ativo ou agentes ativos, o agente de liberação, e quaisquer outros ingredientes, amassando e enchendo em cápsulas, ou ao invés de encher cápsulas, moldar seguindo por moldagem-  
25 compressão de comprimido adicional para dar comprimidos. Em adição, uma dispersão sólida pode ser formada através de métodos conhecidos seguido por processamento adicional para formar um comprimido ou cápsula.

De preferência, os ingredientes nas composições farmacêuticas da presente invenção são homogeneamente ou uniformemente misturados  
30 inteiramente na forma de dosagem sólida.

A administração oral da presente invenção pode ser a qualquer animal com necessidade dela, incluindo, mas não limitado a, mamíferos, tal



como roedores, vacas, porcos, cachorros, gatos e primatas, particularmente seres humanos.

Os exemplos que seguem servem para ilustrar mais a invenção.

#### EXEMPLO 1

- 5                   As cápsulas que seguem são preparadas como segue:
- Cápsulas preparadas a partir de 400 mg de sal de dissódio 5-CNAC/800 mcg de sCT/800 mcg de PTH (Cápsula 1A)
- Cápsulas preparadas a partir de 400 mg de sal de dissódio 5-CNAC/800 mcg de PTH (Cápsula 1B)
- 10                  Cápsulas preparadas a partir de 400 mg de sal de dissódio 5-CNAC/800 mcg de sCT (Cápsula 1C)
- Cápsulas preparadas a partir de 800 mcg de PTH (Cápsula 1D)

- O PTH é fragmento de PTH 1-34 comercialmente disponível. A sCT é calcitonina de salmão. As cápsulas são todas preparadas como mistu-
- 15                  ras secas pesando-se os componentes individuais, misturando-os juntos para fazer uma mistura homogênea e então enchendo com a mão 400 mg da mistura em cada cápsula. Para as cápsulas de PTH apenas, o PTH é pesado e 400 mg postos diretamente em cada cápsula.

#### EXEMPLO 2

- 20                  Administração a Primata

As cápsulas preparadas no Exemplo 1 são administradas a macacos Rhesus como segue: quatro macacos em um grupo são, cada um, dosados com uma cápsula preparada com no Exemplo 1 como segue:

- Os macacos Rhesus estão em jejum durante a noite antes da
- 25                  dosagem e são controlados em cadeiras completamente conscientes durante o período do estudo. As cápsulas são administradas através de um tubo de gavagem seguido por 10 mL de água.

- As amostras de sangue são coletadas em 0, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5 e 6 horas após administração. A calcitonina do salmão no
- 30                  plasma e o PTH do plasma são determinados através de radioimunoensaio. Com os resultados da calcitonina de salmão no plasma de primata (sCT) e PTH de cada grupo de macacos são feitas médias e a calcitonina de plasma

média máxima é calculada e descrita nas Tabelas 1-5.

**TABELA 1**

<b>CALCITONINA DE SALMÃO E PTH</b>											
<b>CONCENTRAÇÕES DE SCT NO PLASMA (pg/mL) APÓS ADMINISTRAÇÃO ORAL AO MACACO RHESUS</b>											
<b>Dose: 1 Cápsula 1A</b>											
<b>Animal no.</b>	<b>Tempo [horas]</b>										
	0	0,25	0,50	0,75	1	1,5	2	3	4	5	6
S961	0	27	39	54	49	39	26	12	0	0	0
S983	0	386	747	628	774	802	811	305	174	36	0
S985	0	470	502	603	648	634	521	204	73	40	32
E56	0	251	270	273	246	171	124	49	19	0	11
Média	0	284	389	389	429	411	370	143	66	19	11
SD	0	194	304	276	339	365	364	137	78	22	15
SEM	0	97	152	138	170	182	182	68	39	11	8
LLOQ = 11 pg/mL, concentrações abaixo da LLOQ foram ajustadas para zero.											

**TABELA 2**

<b>CALCITONINA DE SALMÃO E PTH</b>											
<b>CONCENTRAÇÕES DE PTH NO PLASMA (pg/mL) APÓS ADMINISTRAÇÃO ORAL AO MACACO RHESUS</b>											
<b>Dose: 1 Cápsula 1 A</b>											
<b>Animal no.</b>	<b>Tempo [horas]</b>										
	0	0,25	0,50	0,75	1	1,5	2	3	4	5	6
S961	0	0	0	26	27	28	0	0	0	0	0
S983	0	175	309	181	202	226	213	75	34	0	0
S985	0	133	206	261	299	252	175	75	29	0	0
E56	0	89	124	158	144	105	90	61	35	28	0
Média	0	99	160	156	168	153	119	53	25	7	0
SD	0	75	131	98	113	105	95	36	17	14	0

TABELA 2 - continuação

CALCITONINA DE SALMÃO E PTH											
CONCENTRAÇÕES DE PTH NO PLASMA (pg/mL) APÓS ADMINISTRAÇÃO ORAL AO MACACO RHESUS											
Dose: 1 Cápsula 1 A											
Animal	Tempo [horas]										
SEM	0	37	65	49	57	52	47	18	8	7	0
LLOQ = 25 pg/mL, concentrações abaixo da LLOQ foram ajustadas para zero.											

TABELA 3

CALCITONINA DE SALMÃO								
CONCENTRAÇÕES DE CÁLCIO NO PLASMA (pg/mL) APÓS ADMINISTRAÇÃO ORAL AO MACACO RHESUS								
Dose: 1 Cápsula 1 C								
Animal	Tempo [horas]							
no.	0	1	2	3	4	5	6	
R944	0,00	-3,08	-6,54	-8,99	-13,89	-12,88	-13,75	
S966	0,00	-9,74	-17,30	-23,43	-24,86	-31,27	-30,70	
S945	0,00	-2,36	-2,81	-7,24	-9,75	-11,23	-11,96	
S961	0,00	-7,00	-12,92	-13,06	-18,69	-18,27	-23,91	
CP943	0,00	-1,54	-7,97	-10,36	-17,23	-13,50	-12,60	
S9510	0,00	-9,16	-12,05	-15,07	-20,16	-22,49	-26,07	
Média	0,00	-5,48	-9,93	-13,02	-17,43	-18,27	-19,83	
SD	0,00	3,61	5,17	5,82	5,21	7,59	8,06	
SEM	0,00	1,47	2,11	2,38	2,13	3,10	3,29	

**TABELA 4**

<b>PTH</b>											
CONCENTRAÇÕES DE PTH NO PLASMA (pg/mL) APÓS ADMINISTRAÇÃO ORAL AO MACACO RHESUS											
Dose: 1 Cápsula 1 B											
Animal						Tempo [horas]					
no.	0	0,25	0,50	0,75	1	1,5	2	3	4	5	6
R944	0	83	191	300	360	262	154	35	0	0	0
S963	0	127	332	663	1258	150	34	0	0	0	0
Média	0	105	262	482	809	206	94	17	0	0	0
SD	0	31	100	257	635	79	85	25	0	0	0
SEM	0	22	71	182	449	56	60	17	0	0	0

**TABELA 5**

<b>PTH</b>											
CONCENTRAÇÕES DE PTH NO PLASMA (pg/mL) APÓS ADMINISTRAÇÃO ORAL AO MACACO RHESUS											
Dose: 1 Cápsula 1 D											
Animal	Tempo [horas]										
no.	0	0,25	0,50	0,75	1	1,5	2	3	4	5	6
R927	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
S982	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Média	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SD	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SEM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
LLOQ = 25 pg/mL, concentrações abaixo da LLOQ foram ajustadas para zero											

Como pode ser visto a partir dos dados nas Tabelas 1-5, os níveis no plasma de sCT e PTH são essencialmente os mesmos se os com-

postos forem administrados separadamente ou juntos. No entanto, a administração oral de uma combinação de PTH e calcitonina, embora resultando em níveis de concentração no plasma de PTH e calcitonina similares àqueles conseguidos quando das administrações de cada agente sozinho, muito  
5 surpreendentemente resulta na redução das concentrações de cálcio no soro para o nível observado com calcitonina sozinha.

As modalidades e exemplos que seguem são dados meramente para ilustrar a presente invenção e não pretendem ser limitantes. Várias outras modalidades e variações estão dentro do escopo da invenção e prontamente acessíveis àqueles versados na técnica.  
10

## **REIVINDICAÇÕES**

1. Composição farmacêutica para administração oral, caracterizada pelo fato de que compreende:

um PTH,

uma calcitonina, e

um agente de liberação,

sendo que o dito agente de liberação é ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico (5-CNAC), seus sais monossódicos e dissódicos, e quaisquer combinações dos mesmos.

2. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o PTH é uma forma humana de PTH.

3. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o PTH é o PTH 1-34 humano.

4. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que a calcitonina é calcitonina de salmão.

5. Uso de uma composição farmacêutica, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que é na preparação de um medicamento oralmente administrável para estímulo de formação de osso.

## RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL COMPREENDENDO HORMONIO PARATIREOIDE(PTH), E SEU USO"**.

- 5                    Método para administração oral de um hormônio paratireóide, PTH, compreendendo co-administrar oralmente a um paciente com necessidade de PTH uma quantidade eficaz de um PTH e uma quantidade eficaz de uma calcitonina. O método de acordo com a invenção permite a administração oral de PTH sem os efeitos colaterais de hipercalcemia, hipercalcuria e
- 10    nefrolitíase.