

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

(21) **PI 0622008-8 A2**

BRPI0622008A2

(22) Data de Depósito: 13/09/2006

(43) **Data da Publicação:** 20/12/2011

(RPI 2137)

(51) Int.Cl.:

A61K 31/60

(54) Título: MÉTODOS DE TRATAMENTO PARA COLITE ULCERATIVA

(73) Titular(es): The Procter & Gamble Company

(72) Inventor(es): Chyon-Hwa Yeh, Gino Regalli, Joan Marie Meyer, Linda Mary Law, Nora Lee Zorich, Pamela Jean Schofield

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006035427 de 13/09/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2008/033124de 20/03/2008

(57) Resumo: MÉTODOS DE TRATAMENTO PARA COLITE ULCERATIVA. A presente invenção refere-se a novos tratamentos para colite ulcerativa moderada em vários subgrupos de indivíduos. Os vários subgrupos de indivíduos incluem caucasianos, não-fumantes, indivíduos abaixo da idade de cerca de 65 anos, e indivíduos anteriormente ou atualmente sendo tratados com esteróides.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**MÉTODOS DE TRATAMENTO PARA COLITE ULCERATIVA**".

Campo Técnico

A presente invenção refere-se a métodos de tratamento para colite ulcerativa para vários subgrupos de indivíduos. Esses subgrupos incluem caucasianos, não-fumantes, indivíduos abaixo da idade de cerca de 65 anos, e indivíduos anteriormente ou atualmente sendo tratados com esteróides.

Antecedentes da Invenção

A colite ulcerativa (CU) é um problema de saúde que causa inflamação e feridas, sob a forma de úlceras, no revestimento do reto e do cólon. A inflamação pode matar as células que revestem o cólon, causando úlceras. A inflamação no cólon pode, também, fazer com que o cólon se esvazie frequentemente, causando diarreia. Quando a inflamação ocorre no reto e na parte mais baixa do cólon, é chamada proctite ulcerativa. Se o cólon inteiro for afetado, a enfermidade é chamada pancolite. Se somente o lado esquerdo do cólon for afetado, é denominada colite esquerda ou distal.

A CU é um tipo de doença inflamatória intestinal (DII). DII é o nome genérico para doenças que causam inflamação no intestino delgado e no cólon. A CU tem diagnóstico frequentemente difícil, já que compartilha sintomas comuns a outros transtornos intestinais e à doença de Crohn, que é um outro tipo de DII. A doença de Crohn é diferente, pois causa uma inflamação mais profunda dentro das paredes intestinais, e pode ocorrer em outras partes do sistema digestivo, inclusive no intestino delgado, na boca, no esôfago e no estômago.

Um método conhecido de terapia com medicamentos para tratar a CU consiste na administração de aminossalicilatos. Os aminossalicilatos incluem ácido 5-aminossalicílico (5-ASA) ou seus sais, bem como pró-medicamentos que liberam ácido 5-aminossalicílico ou seus sais, *in vivo*. Os pró-medicamentos que liberam ácido 5-aminossalicílico, ou seus sais, *in vivo* incluem, mas não se limitam a: olsalazina, balsalazida e sulfassalazina. Os aminossalicilatos podem ser administrados por via oral, por meio de um enema, ou em um supositório. A maioria das pessoas com colite ulcerativa

branda ou moderada é tratada primeiro com medicamentos à base de aminossalicilatos. Os aminossalicilatos são, também, usados em casos de recidiva, bem como para manter a remissão.

O ASACOL[®] é um produto compreendendo o aminossalicilato ácido 5-aminossalicílico, ou mesalamina. O ASACOL[®] é eficaz no tratamento de pacientes com colite ulcerativa entre branda e moderada. Sua efetividade também se estende à manutenção da remissão durante períodos prolongados. A dose recomendada atual de ASACOL[®] administrado por via oral para a doença ativa é de dois tabletes de 400 mg, três vezes por dia, para um total de 2,4 g/dia (gramas por dia), destinado ao tratamento de CU entre branda e moderada. Se o paciente não responder ao ASACOL[®], então são consideradas alternativas, como os corticoesteróides.

Os inventores descobriram, na presente invenção, que nos casos em que o indivíduo é membro de um subgrupo específico de indivíduos e a CU é moderada, a administração de mesalamina em doses maiores que cerca de 2,4 g/dia, ou em uma quantidade de outro aminossalicilato equivalente à aplicação de mais que cerca de 2,4 g/dia de 5-ASA, apresenta melhorias significativas na condição, em comparação a doses de 2,4 g/dia de 5-ASA.

20 Breve Sumário da Invenção

Em um aspecto da presente invenção, é apresentado um método para tratamento de colite ulcerativa moderada em um paciente humano, compreendendo a etapa de administração por via oral, ao dito paciente humano, de um aminossalicilato em uma quantidade que corresponda à aplicação ao mesmo de uma quantidade maior que cerca de 2,4 g/dia, porém menor que ou igual a cerca de 4,8 g/dia, de ácido 5-aminossalicílico, sendo que o paciente humano é selecionado do grupo consistindo em pacientes humanos com idade abaixo de cerca de 65 anos, pacientes humanos caucásianos, pacientes humanos não-fumantes, e pacientes mamíferos que tenham usado ou estejam atualmente usando esteróide. Em uma modalidade, a etapa de administrar oralmente um aminossalicilato compreende a administração oral de um aminossalicilato em uma quantidade que corresponda à

aplicação, ao indivíduo, de cerca de 4,8 g/dia de ácido 5-aminossalicílico. Em modalidades preferenciais compreendendo a aplicação, ao indivíduo, de cerca de 4,8 g/dia de ácido 5-aminossalicílico, o aminossalicilato compreende mesalamina ou um sal da mesma. Em algumas modalidades compreendendo a aplicação, ao indivíduo, de cerca de 4,8 g/dia de ácido 5-aminossalicílico, a etapa de administrar oralmente compreende a administração oral uma vez por dia, duas vezes por dia, três vezes por dia ou quatro vezes por dia. Em algumas modalidades, o aminossalicilato compreende mesalamina ou um sal da mesma. Em algumas modalidades, em que o aminossalicilato compreende mesalamina ou um sal da mesma, o aminossalicilato compreende mesalamina, a qual é administrada em uma quantidade de cerca de 4,8 g/dia. Em algumas modalidades, a etapa de administrar oralmente compreende a administração oral de tabletes compreendendo cerca de 800 miligramas de mesalamina ou um sal da mesma. Em algumas modalidades compreendendo a administração oral de tabletes com cerca de 800 miligramas de mesalamina, estes são tabletes de liberação retardada. Em algumas modalidades, a etapa de administrar oralmente compreende a administração oral de tabletes compreendendo cerca de 1,2 g de mesalamina ou um sal da mesma. Em algumas modalidades compreendendo a administração oral de tabletes com cerca de 1,2 g de mesalamina, estes são tabletes de liberação retardada. Em algumas modalidades, o aminossalicilato compreende um componente selecionado do grupo consistindo em mesalamina, um sal de mesalamina, olsalazina, um sal de olsalazina, balsalazida, um sal de balsalazida, sulfassalazina, um sal de sulfassalazina, ou qualquer combinação farmacologicamente aceitável dos mesmos. Em algumas modalidades, a etapa de administrar oralmente compreende a administração oral uma vez por dia, duas vezes por dia, três vezes por dia ou quatro vezes por dia. Em algumas modalidades, o paciente humano é do sexo masculino.

Em outro aspecto da presente invenção, é apresentado um método para tratamento de colite ulcerativa moderada em um paciente humano, compreendendo a etapa de administração, ao dito paciente humano, de um aminossalicilato em uma quantidade que corresponda à aplicação ao mesmo

de uma quantidade maior que cerca de 2,4 g/dia, porém menor que ou igual a cerca de 4,8 g/dia, de ácido 5-aminossalicílico, sendo que o paciente humano é selecionado do grupo consistindo em: pacientes humanos com idade abaixo de cerca de 65 anos, pacientes humanos caucasianos, pacientes humanos não-fumantes e pacientes mamíferos com uso anterior ou atual de esteróide. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende administração por via retal. Em uma modalidade, a etapa de administrar um aminossalicilato compreende a administração de um aminossalicilato em uma quantidade que corresponda à aplicação, ao indivíduo, de cerca de 4,8 g/dia de ácido 5-aminossalicílico. Em modalidades preferenciais compreendendo a aplicação, ao indivíduo, de cerca de 4,8 g/dia de ácido 5-aminossalicílico, o aminossalicilato compreende mesalamina ou um sal da mesma. Em algumas modalidades compreendendo a aplicação, ao indivíduo, de cerca de 4,8 g/dia de ácido 5-aminossalicílico, a etapa de administração compreende administrar uma vez por dia, duas vezes por dia, três vezes por dia ou quatro vezes por dia. Em algumas modalidades, o aminossalicilato compreende mesalamina ou um sal da mesma. Em algumas modalidades, em que o aminossalicilato compreende mesalamina ou um sal da mesma, o aminossalicilato compreende mesalamina, a qual é administrada em uma quantidade de cerca de 4,8 g/dia. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende administrar uma composição para uso por via retal compreendendo cerca de 800 miligramas ou cerca de 1,2 g de mesalamina ou um sal da mesma. Em algumas modalidades compreendendo a administração de uma composição para uso por via retal, a qual consiste em um enema. Em algumas modalidades, a composição para uso por via retal consiste em uma composição sob a forma de espuma. Em algumas modalidades, o aminossalicilato compreende um componente selecionado do grupo consistindo em mesalamina, um sal de mesalamina, olsalazina, um sal de olsalazina, balsalazida, um sal de balsalazida, sulfassalazina, um sal de sulfassalazina, ou qualquer combinação farmacologicamente aceitável dos mesmos. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende administrar uma vez por dia, duas vezes por dia, três vezes por dia ou quatro

vezes por dia. Em algumas modalidades, o paciente humano é do sexo masculino.

As informações anteriormente mencionadas descreveram de maneira bastante ampla as características e as vantagens técnicas da presente invenção, de modo que a descrição detalhada da invenção, apresentada a seguir, possa ser melhor compreendida. As características e vantagens adicionais da invenção serão descritas mais adiante neste documento, formando o assunto das reivindicações da invenção. Os versados na técnica compreenderão que a concepção e a modalidade específica apresentadas podem ser prontamente usadas como base para modificar ou projetar outras estruturas destinadas à realização dos mesmos propósitos da presente invenção. Os versados na técnica compreenderão, também, que essas construções equivalentes não se afastam do espírito e do escopo da invenção, conforme demonstrado nas reivindicações em anexo. Os recursos inovadores que se acredita serem característicos da invenção, com referência tanto à sua organização como a seu método de operação, juntamente com outros objetivos e vantagens, serão melhor compreendidos a partir da descrição apresentada a seguir, quando considerada em conexão com as Figuras em anexo. Deve-se compreender expressamente, no entanto, que cada uma das Figuras é oferecida somente com o propósito de ilustração e descrição, e não se destinam a consistir em uma definição dos limites da presente invenção.

Breve Descrição dos Desenhos

Para uma compreensão mais completa da presente invenção, agora é feita referência às seguintes descrições tomadas em combinação com os desenhos em anexo, em que:

A figura 1 mostra resultados por características demográficas, comparando um regime de 2,4 g/dia com um regime de 4,8 g/dia.

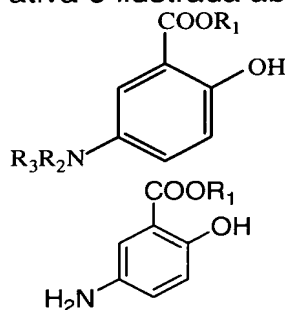
A figura 2 mostra resultados por histórico da doença, comparando um regime de 2,4 g/dia com um regime de 4,8 g/dia.

A figura 3 mostra resultados por nível basal de atividade da doença, comparando um regime de 2,4 g/dia com um regime de 4,8 g/dia.

Descrição Detalhada da Invenção

Para uso na presente invenção, o termo "um" ou "uma" significa um ou mais. Exceto onde indicado em contrário, a forma singular contém o plural, e a forma plural contém o singular.

- 5 Para uso na presente invenção, o termo "aminossalicilato" refere-se a uma classe de compostos capaz de liberar 5-amino-2-hidróxi benzoato ou ácido 5-amino-2-hidróxi benzóico sob a forma de uma porção ativa *in vivo*. Alguns exemplos não-limitadores incluem mesalamina (ácido 5-amino-2-hidróxi benzóico), olsalazina (3,3'-dicarbóxi-4,4'-diidróxi azobenze-
- 10 no), balsalazida (ácido (E)-5-[[4-[(2-carbóxi etil)amino]carbonil]fenil]azo]-2-hidróxi benzóico), e sulfassalazina (ácido 2-hidróxi-5-[[4-[(2-piridinil amino)sulfonil]fenil]azo]-benzóico). Embora os exemplos apresentados descrevam as formas de ácido livre e amina livre, o termo não é limitado por esse conceito, e abrange as formas de ácido livre, as formas de amina livre e
- 15 quaisquer sais das mesmas. Uma composição compreendendo um aminossalicilato pode ter um ou mais aminossalicilatos em adição a outros possíveis componentes. A porção ativa é ilustrada abaixo:



- em que R₁ pode ser hidrogênio ou um contraíon fisiologicamente relevante, enquanto o nitrogênio pode ser ainda mais protonado e transportar uma carga positiva juntamente com um contraíon fisiologicamente relevante.
- 20

- Para uso na presente invenção, o termo "mesalamina" significa ácido 5-amino-2-hidróxi benzóico. O termo "mesalamina" abrange o ácido livre, a amina livre e quaisquer sais dos mesmos. O termo "mesalamina"
- 25 também pode ser usado de maneira intercambiável com "messalazina", "5-ASA" ou "ácido 5-aminossalicílico".

Para uso na presente invenção, o termo "moderada", no que se refere a colite ulcerativa, será comumente compreendido na técnica e significa um nível de atividade da doença CU em que o indivíduo exibe sangramento retal e friabilidade da parede do cólon, com toxicidade sistêmica ausente ou insignificante. A avaliação de CU moderada será, portanto, consistente com Kornbluth *et al.*, "Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update) ACG", Practice Parameters Committee, Am. J. Gastroenterol. 2004, 99: 1371-1385.

Para uso na presente invenção, o termo "indivíduo não-fumante" significa um indivíduo que não fuma cigarros, charutos ou similares, simultaneamente à prática do método da presente invenção.

Para uso na presente invenção, o termo "que tenham usado ou estejam atualmente usando esteróide", em relação ao paciente mamífero (por exemplo, um ser humano) sob tratamento, significa que o indivíduo usa atualmente (isto é, simultaneamente à prática do método da presente invenção) ou usou anteriormente (isto é, antes da prática do método da presente invenção) uma terapia com esteróides para tratar colite ulcerativa.

Para uso na presente invenção, o termo "tratamento" refere-se à melhoria e/ou adiamento de pelo menos um sintoma de uma condição médica e, em modalidades específicas, não abrange necessariamente uma cura para a dita condição médica.

Os inventores descobriram que a administração de um peso de aminossalicilato correspondente à aplicação de uma quantidade maior que cerca de 2,4 g/dia, porém menor que ou igual a cerca de 4,8 g/dia, de ácido 5-aminossalicílico (5-ASA) a um paciente humano de um subgrupo específico de indivíduos com colite ulcerativa moderada, proporciona benefícios terapêuticos superiores em comparação à aplicação de 2,4 g/dia de 5-ASA que é, tipicamente, fornecida a esses indivíduos. Em uma modalidade, a via de administração é a administração por via oral sob a forma de tabletes. Em uma modalidade, estes são tabletes de liberação retardada. Entretanto, outras formas de administração, particularmente a administração por via retal, também se beneficiam do novo regime e estão, portanto, dentro do escopo

da presente invenção. Nos casos em que é usada a administração por via retal, enemas ou composições sob a forma de espuma são a forma de dosagem preferencial. O peso de 5-ASA administrado é determinado mediante o uso da razão entre os pesos moleculares do aminossalicilato e do 5-ASA, juntamente com o número de moles de 5-ASA liberados pelo aminossalicilato em questão. Quando o aminossalicilato consiste em mesalamina, a razão entre os pesos moleculares é a unidade, e o peso administrado é igual ao peso de 5-ASA liberado.

Os inventores descobriram, na presente invenção, que a administração de mesalamina a cerca de 4,8 g/dia fornece um nítido benefício de eficácia em comparação ao regime de 2,4 g/dia, e soluciona uma necessidade médica não-atendida referente a subgrupos específicos de pacientes humanos com colite ulcerativa moderada. O perfil de segurança deste regime é comparável àquele do regime de 2,4 g/dia.

Os dados de indivíduos com CU entre branda e moderada são combinados e analisados a partir de dois testes clínicos controlados de Fase III, multicentros, aleatórios e duplo-cegos, com projetos idênticos, os quais avaliam a segurança e a eficácia clínica de uma dosagem aumentada de 5-ASA.

O ponto final principal é a porcentagem de indivíduos com CU moderada obtendo melhoria geral (isto é, sucesso do tratamento), a partir de uma linha de base na semana 6. Isso é definido como: (1) resposta completa (remissão), com resolução completa de sinais e sintomas (frequência de defecação, sangramento retal, avaliação funcional do paciente (AFP) e pontuação na sigmoidoscopia) e Avaliação Médica Global (PGA) de 0, ou (2) resposta parcial, com melhoria em relação à linha de base na pontuação da PGA, e melhoria em pelo menos uma avaliação clínica (frequência de defecação, sangramento retal, AFP e pontuação na sigmoidoscopia) e sem piora em qualquer das outras avaliações clínicas.

Os resultados da análise primária em indivíduos com doença em grau moderado permanecem estatisticamente significativos após o ajuste para características demográficas ou de nível basal, usando-se o teste de

Cochran-Mantel-Haenszel estratificado pela variável de subgrupo.

- 5 Análises de subgrupos preespecificados quanto a cinquenta e quatro características demográficas e de nível basal são realizadas em indivíduos com doença moderadamente ativa (pontuação de PGA=2) para avaliar a consistência do ponto final primário.

Exemplo 1

- 10 A análise dos dados sobre eficácia em homens com doença moderada demonstram benefício significativo resultante do regime de 4,8 g/dia, em comparação à dose mais baixa nessa população, em ambos os estudos, quer os mesmos sejam analisados de acordo com a análise primária preespecificada ou mediante o uso da técnica de série até a falha (Tabela 1). A robustez dos resultados em homens encontra suporte na consistência dos resultados para a análise primária e para as análises de série até a falha, conforme mostrado na Tabela 1.

Tabela 1

Tabela 1 - Taxas de sucesso em pacientes humanos do sexo masculino com doença moderada no nível basal.						
Análise primária	n	2,4 g/dia	N	4,8 g/dia	Diferença em proporções	valor p
Estudo 1	58	50,0%	53	75,5%	25,5%	0,0057
Estudo 2	43	48,8%	38	76,3%	27,5%	0,0111
Série até a falha						
Estudo 1	62	46,8%	54	74,1%	27,3%	0,0028
Estudo 2	44	47,7%	40	72,5%	24,8%	0,0209

Os resultados em homens com doença moderada são consistentes com as taxas de sucesso esperado usadas para projetar ambos os estudos. Ao serem projetados esses estudos, o tamanho da amostra tem por base as seguintes suposições: a taxa de sucesso para o grupo de tratamento com 2,4 g/dia seria de 40%, e a taxa de sucesso para o grupo de tratamento com 4,8 g/dia seria de 60%. Dessa forma, a diferença verdadeira hipotética entre grupos de tratamento seria de 20%. As diferenças observadas de aproximadamente 25% nos homens são consistentes com o valor hipotético.

Os valores p e a robustez observados nos dados referentes aos homens oferecem um suporte suficientemente forte ao uso de um regime diário de 4,8 g/dia em homens com CU moderada. As preocupações quanto aos efeitos da multiplicidade sobre a significância e a robustez desses resultados são mitigadas pelo fato de que a análise primária geral, no Estudo 1, é estatisticamente significativa e fornece evidências consistentes similares em relação à subpopulação moderadamente ativa do estudo e o subgrupo de homens.

Além do mais, é conduzida uma análise Bayesiana para calcular a probabilidade de que o tratamento com doses de 4,8 g/dia em homens resulte em uma taxa de sucesso mais alta do que aquela obtida pelo tratamento com 2,4 g/dia. Esse tipo de análise considera os dados de quaisquer estudos anteriores conduzidos com o uso de um dos dois níveis de dosagem. As taxas de sucesso para indivíduos do sexo masculino com doença moderada no nível basal, provenientes de três estudos anteriores sobre mesalamina, são usados para estimar as distribuições anteriores para as doses de 2,4 g/dia e de 4,8 g/dia. Usando essas distribuições anteriores e as análises Bayesianas, é calculada a "distribuição posterior" para cada nível de dosagem, com base nos dados obtidos a partir dos estudos anteriores.

Os resultados obtidos a partir da análise Bayesiana mostram que a probabilidade de um resultado bem-sucedido para o tratamento usando a dose de 4,8 g/dia é de 74,7% (intervalo plausível de 95%: 64,9%, 83,5%). A interpretação do intervalo plausível de 95% significa que há uma

probabilidade de 95% de que a taxa de sucesso para a dose de 4,8 g/dia situe-se entre 64,9% e 83,5%.

5 A probabilidade de um resultado bem-sucedido para o tratamento em homens usando a dose de 2,4 g/dia é de 47,2% (intervalo plausível de 95%: 35,7%, 58,9%). Há uma probabilidade de 95% de que a taxa de sucesso para a dose de 2,4 g/dia situe-se entre 35,7% e 58,9%. Finalmente, conforme mostrado graficamente abaixo, a probabilidade de que o tratamento com a dose de 4,8 g/dia em homens resulte em uma taxa de sucesso mais alta que aquela para a dose de 2,4 g/dia é de 99,97%. A análise suporta,
10 ainda, a robustez dos resultados obtidos com a população masculina no programa de teste clínico.

Exemplo 2

As evidências obtidas a partir dos estudos atuais que suportem um benefício adicional com o uso da dose de 4,8 g/dia em mulheres estão
15 presentes, porém não são tão fortes como aquelas observadas para os homens. A taxa de resposta esperada no grupo para 2,4 g/dia (conforme estimado com o propósito de dimensionamento do estudo mediante o uso de dados obtidos de estudos anteriores) é de 40%. A taxa de resposta real excedeu 60% (Tabela 2). Em contraste com os resultados observados em ho-
20 mens com doença moderada, para os quais o regime de 4,8 g/dia claramente proporcionou um benefício adicional em comparação às doses mais baixas, a maior parte das mulheres com doença moderada nesses estudos são adequadamente tratadas pela dose mais baixa.

Tabela 2

Tabela 2. Taxas de sucesso em pacientes do sexo feminino com doença moderada no nível basal.						
Análise primária	n	2,4 g/dia	N	4,8 g/dia	Diferença em proporções	valor p
Estudo 1	72	66,7%	71	69,0%	2,3%	0,7638
Estudo 2	50	64,0%	38	68,4%	4,4%	0,6647
Série até a falha						
Estudo 1	77	62,3%	75	cerca de 65,3%	3,0%	0,7008
Estudo 2	52	62,5%	44	59,1%	-2,4%	0,8070

A análise exploratória do Estudo 1 e do Estudo 2 sugerem que a dose de 4,8 g/dia (tablete de 800 mg) pode proporcionar benefícios adicionais em comparação ~~à dose atualmente aprovada de 2,4 g/dia~~ (tablete de 400 mg), em uma subpopulação de mulheres com colite ulcerativa moderada e sintomas mais graves.

Análises da resposta ao tratamento em mulheres com doença moderada e outros fatores na linha de base:

Somente mulheres com doença moderada (isto é, PGA=2)

Esteróide/ uso anterior de esteróide

10 Para cada variável de linha de base (intestinos, sangue, sigmoidoscopia), o indivíduo precisa ter uma pontuação de pelo menos 2

Protocolos combinados e para cada protocolo, separadamente

N é o número total de mulheres que atendem aos critérios, em ambos os grupos

Tabela 3. Resultados do ponto final primário - Semana 6 - somente mulheres com doença moderada

Combinações de nível basal combinadas (N=248)	N	Taxa de sucesso com 2,4 g/dia (%)	Taxa de sucesso com 4,8 g/dia (%)	valor p
Esteróide	85	41	73	0,003
Intestinos, sangue e sigmoidoscopia	73	51	76	0,03
Esteróide ou (intestinos, sangue e sigmoidoscopia)	129	46	74	0,002

Estudo de combinações de nível basal 1 (N=152)	N	Taxa de sucesso com 2,4 g/dia (%)	Taxa de sucesso com 4,8 g/dia (%)	valor p
Esteróide	52	43	79	0,008
Intestinos, sangue e sigmoidoscopia	45	67	81	0,28
Esteróide ou (intestinos, sangue e sigmoidoscopia)	80	55	75	0,06

Estudo de combinações de nível basal 2 (N=96)	N	Taxa de sucesso com 2,4 g/dia (%)	Taxa de sucesso com 4,8 g/dia (%)	valor p
Esteróide	33	38	cerca de 65	0,12
Intestinos, sangue e sigmoidoscopia	28	27	69	0,02
Esteróide ou (intestinos, sangue e sigmoidoscopia)	49	33	73	0,006

Resultados da série até a falha - Semana 6 - somente mulheres com doença moderada

Combinações de nível basal combinadas (N=248)	N	Taxa de sucesso com 2,4 g/dia (%)	Taxa de sucesso com 4,8 g/dia (%)	valor p
Esteróide	92	38	67	0,007
Intestinos, sangue e sigmoidoscopia	82	49	63	0,18
Esteróide ou (intestinos, sangue e sigmoidoscopia)	142	43	cerca de 65	,01

Estudo de combinações de nível basal 1 (N=152)	N	Taxa de sucesso com 2,4 g/dia (%)	Taxa de sucesso com 4,8 g/dia (%)	valor p
Esteróide	55	41	73	0,02
Intestinos, sangue e sigmoidoscopia	50	62	71	0,49
Esteróide ou (intestinos, sangue e sigmoidoscopia)	87	51	68	0,12

Estudo de combinações de nível basal 2 (N=96)	N	Taxa de sucesso com 2,4 g/dia (%)	Taxa de sucesso com 4,8 g/dia (%)	valor p
esteróide	37	33	58	0,13
Intestinos, sangue e sigmoidoscopia	32	27	53	0,13
Esteróide ou (intestinos, sangue e sigmoidoscopia)	55	31	62	0,02

Notavelmente, aquelas mulheres com um histórico de uso de corticoesteróide para o manejo de sua colite ulcerativa e/ou doença ativa atual caracterizada por uma pontuação de 2 ou maior (escala de 0 a 3) nos quesitos de sangramento retal, frequência de defecação e endoscopia da

5 doença, têm maior probabilidade de se beneficiar da dose mais alta (Tabela 4).

Tabela 4. Taxas de sucesso em mulheres com doença moderada (pontuações de PGA ≥ 2) e outros fatores na linha de base.					
Ponto final primário	n	2,4 g/dia	4,8 g/dia	Diferença em proporções	valor p
Estudo 1					
Histórico de uso de esteróide	82	43%	79%	36%	0,008
Pontuação para intestinos, sangue e sigmoidoscopia, cada ≥ 2	45	67%	81%	14%	0,28
História de uso de esteróide ou pontuação para intestinos, sangue e sigmoidoscopia, cada ≥ 2	80	55%	75%	20%	0,06
Estudo 2					
Histórico de uso de esteróide	33	38%	cerca de 65%	27%	0,12
Pontuação para intestinos, sangue e sigmoidoscopia, cada ≥ 2	28	27%	69%	42%	0,02
História de uso de esteróide ou pontuação para intestinos, sangue e sigmoidoscopia, cada ≥ 2	49	33%	73%	40%	0,006

Exemplo 3

A análise dos dados sobre eficácia em subgrupos específicos de indivíduos com doença moderada demonstra um benefício significativo obtido com o regime de 4,8 g/dia, em comparação à dose mais baixa, nas mesmas populações. Os subgrupos de indivíduos incluem idade, raça, uso de esteróide e estado como fumante.

Um total de 687 indivíduos foi selecionado aleatoriamente nos Estudos I e II, dos quais 423 indivíduos analisáveis tinham CU moderada.

Dentre os indivíduos com CU moderada, a dose de 4,8 g/dia de mesalamina (tablete de 800 mg) tem resultados superiores aos da dose de 2,4 g/dia (tablete de 400 mg), para a obtenção de melhoria geral em indivíduos com CU moderadamente ativa (72% vs. 58%, $p < 0,05$).

A figura 1 mostra os resultados por características demográficas. O que é digno de nota na figura 1 é o aumento no benefício de uma terapia com 4,8 g/dia de mesalamina, em comparação a uma terapia com 2,4 g/dia para indivíduos com idade abaixo de cerca de 65 anos, caucasianos e não-fumantes.

A figura 2 mostra os resultados por histórico da doença. A figura 2 mostra que usuários anteriores de esteróide obtêm maiores benefícios terapêuticos mediante o uso de terapia com 4,8 g/dia de mesalamina, em comparação a uma terapia de 2,4 g/dia. Os resultados mostram consistência ao longo das múltiplas análises de subpopulações preespecificadas dentro de cada estudo, independentemente das análises realizadas (isto é, série até a falha). Para melhor avaliar a robustez dos resultados nos indivíduos com doença moderada, são preparados gráficos de bigode (isto é, estimativa pontual e intervalo de confiança de 95% para a diferença entre o grupo de 2,4 g/dia e o grupo de 4,8 g/dia), para vários subgrupos definidos com base nas características de linha de base (por exemplo, gravidade da doença, parâmetros demográficos).

Os resultados são definidos com base nas seguintes características:

Idade ($<$ cerca de 65 anos, $\geq$ cerca de 65 anos)

- Raça (Caucasiana, Negra, Outra)
- Fumante (nunca, anteriormente, atualmente)
- Local da doença (proctite, colite esquerda, pancolite)
- Duração da colite ulcerativa (< 1 ano ou > 1 ano, ≥ 5 anos ou > 5 anos e ≤ 10 anos ou > 10 anos)
- 5 Histórico de Medicamentos
- Uso de esteróides (sim/não)
- Intolerante a sulfa (sim/não)
- Uso de imunomoduladores (sim/não)
- 10 Uso de sulfassalazina (sim/não)
- Uso de aminossalicilato isento de sulfa (sim/não)
- Uso de terapias por via retal (sim/não)
- Uso de PPI/H2 (sim/não)
- Uso de 5-ASA por via oral (sim/não)
- 15 Frequência dos surtos (> 1 por mês, 1 a cada 6 meses, 1 a cada 6 a 12 meses, <= 1 por ano, recém-diagnosticado)
- Cada um desses subgrupos é preespecificado no plano de análise estatística, antes da abertura do código de mascaramento do estudo.
- Como pode ser visto a partir das estimativas pontuais e dos intervalos de
- 20 confiança para as diferenças entre o grupo de 4,8 g/dia e o grupo de 2,4 g/dia, o grupo de 4,8 g/dia é consistentemente superior ao grupo de 2,4 g/dia, com muitas dessas diferenças (51 de 54 subgrupos para indivíduos do sexo masculino com doença moderada na população combinada) sendo significativamente favoráveis ao grupo de 4,8 g/dia.
- 25 Os dados demonstram que os seguintes subgrupos de indivíduos apresentam benefícios com uma dosagem de 4,8 g/dia de 5-ASA, em comparação à tradicional dosagem de 2,4 g/dia:
- Indivíduos com idade abaixo de cerca de 65 anos;
- Indivíduos caucasianos;
- 30 Não-fumantes;
- Usuários anteriores ou atuais de esteróides.
- Figura 3 mostra os resultados por nível basal de atividade da

doença. Os indivíduos com CU moderada consistentemente apresentam maiores benefícios terapêuticos mediante o uso de terapia com 4,8 g/dia de mesalamina, em comparação a uma terapia de 2,4 g/dia.

Os resultados nos subgrupos específicos de indivíduos com doença moderada são consistentes com as taxas de sucesso esperado usadas para projetar ambos os estudos. Ao serem projetados esses estudos, o tamanho da amostra tem por base as seguintes suposições: a taxa de sucesso para o grupo de tratamento com 2,4 g/dia seria de 40%, e a taxa de sucesso para o grupo de tratamento com 4,8 g/dia seria de 60%. Dessa forma, a diferença verdadeira hipotética entre grupos de tratamento seria de 20%. As diferenças observadas de aproximadamente 25% nos homens são consistentes com o valor hipotético.

A Tabela 5 apresenta a análise combinada de subgrupos mostrando melhoria geral na semana 6 para os indivíduos com CU moderada. A dose de 4,8 g/dia (tablete de 800 mg) de mesalamina é bem tolerada, com ocorrência de eventos adversos comparável àquela da dose de 2,4 g/dia (tablete de 400 mg).

Tabela 5 Análise combinada de subgrupos.

	2,4 g/dia, n=23	4,8 g/dia, n=200
Uso anterior de esteróide		
Sim	52%	79%
Não	62%	69%
Extensão da doença		
Proctite	71%	77%
Proctosigmoidite	56%	71%
Colite esquerda	56%	71%
Pancolite	55%	71%
Gênero		
Masculino	50%	76%
Feminino	66%	69%

Exemplo 4

Um homem de 70 kg, não-fumante, diagnosticado com colite ulcerativa moderada, recebe prescrição de uma composição farmacêutica para uso por via oral, compreendendo 1,2 g de olsalazina (peso molecular de 302,24), um dímero de mesalamina, dois tabletes a serem tomados duas vezes por dia para um total de 4,8 g/dia do dímero de 5-ASA (peso molecular do 5-ASA = 153,14). O indivíduo toma dois tabletes do composto farma-

cêutico pela manhã, e dois tabletes à noite, de modo que são liberados cerca de 4,8 g/dia de 5-ASA. A pontuação de Avaliação médica global (PGA) melhora, em comparação ao nível basal, e o sangramento retal apresenta redução.

- 5 Os pesos moleculares e os moles de 5-ASA liberados por mol de aminossalicilato são usados para determinar a quantidade de 5-ASA liberado quando o aminossalicilato a ser administrado for outro diferente de mesalamina. Presume-se a completa clivagem das formas de pró-medicação. Por exemplo, para o aminossalicilato olsalazina (OLSAL), é
- 10 usada a seguinte equação para determinar o peso aproximado de olsalazina necessário para liberar uma quantidade desejada de cerca de 4,8 g de ácido 5-aminossalicílico:

$$(4,8 \text{ g de 5-ASA}) * (1 \text{ mol de 5-ASA}/153,14 \text{ g de 5-ASA}) * (1 \text{ mol de OLSAL}/2 \text{ moles de 5-ASA}) * (302,24 \text{ g de OLSAL}/1 \text{ mol de OLSAL}) = 4,7$$

15 g de OLSAL, sendo que * significa multiplicação.

Usando-se um regime de duas vezes por dia:

(4,7 g de OLSAL/2 vezes por dia)= 2,4 g OLSAL de cada vez, por dia, os quais podem ser administrados sob a forma de dois tabletes contendo 1,2 g de OLSAL pela manhã e à noite.

- 20 Os pesos moleculares e o número de moles de 5-ASA liberados por mol de aminossalicilato são mostrados na Tabela 6, abaixo, para alguns exemplos ilustrativos de aminossalicilatos.

Tabela 6: Pesos moleculares e moles de 5-ASA liberados por alguns aminossalicilatos

Aminossalicilato (sob a forma de ácido livre)	Moles de 5-ASA por mol de aminossalicilato	Peso molecular
Mesalamina	1	153,14
Balsalazida	1	357,32
Olsalazina	2	302,24
sulfassalazina	1	398,40

Exemplo 5

Uma mulher de 60 kg, diagnosticada com colite ulcerativa moderada e anteriormente tratada com terapia por esteróides recebe prescrição de uma composição farmacêutica compreendendo quatro tabletes de liberação retardada com 1,2 g de mesalamina, a serem tomados uma vez por dia. Os quatro tabletes são tomados pela manhã, de modo que sejam liberados 4,8 g/dia de 5-ASA. A pontuação de Avaliação médica global (PGA) melhora, em comparação ao nível basal, e o sangramento retal apresenta redução.

Exemplo 6

Um homem caucasiano de 75 kg, diagnosticado com colite ulcerativa moderada, recebe prescrição de uma composição farmacêutica para uso por via oral compreendendo dois tabletes de liberação retardada com 1,2 g de balsalazida, a serem tomados três vezes por dia para um total de 7,2 g/dia de balsalazida, sendo esse regime calculado para liberar cerca de 3,1 g de 5-ASA. A pontuação de Avaliação médica global (PGA) melhora, em comparação ao nível basal, e o sangramento retal apresenta redução.

Exemplo 7

Um homem de 71 kg com cinquenta anos de idade, diagnosticado com colite ulcerativa moderada, recebe prescrição de uma composição farmacêutica compreendendo uma espuma de mesalamina para uso por via retal. A espuma é administrada três vezes por dia (pela manhã, à tarde e à noite), de modo que 1 g de mesalamina seja administrado a cada intervalo, para um total de 3 g de mesalamina por dia. A pontuação de Avaliação médica global (PGA) melhora, em comparação ao nível basal, e o sangramento retal apresenta redução.

O Exemplo 7 apresenta uma modalidade da presente invenção que usa administração de aminossalicilato por via não-oral. Exemplos não-limitadores adequados de uma composição para uso por via retal são descritos na patente U.S. nº 5.082.651, concedida a Healey et al. em 21 de janeiro de 1992.

O tratamento com aminossalicilato pode ser usado para liberar pesos de 5-ASA que são maiores que aqueles previstos na técnica anterior,

de 2,4 g/dia, até e inclusive uma dosagem diária de cerca de 4,8 g/dia. Essa faixa inclui dosagens liberadas de 2,5 g/dia, 2,6 g/dia, 2,7 g/dia, 2,8 g/dia, 2,9 g/dia, 3,0 g/dia, 3,1 g/dia, 3,2 g/dia, 3,3 g/dia, 3,4 g/dia, 3,5 g/dia, 3,6 g/dia, 3,7 g/dia, 3,8 g/dia, 3,9 g/dia, 4,0 g/dia, 4,1 g/dia, 4,2 g/dia, 4,3 g/dia, 4,4 g/dia, 4,5 g/dia, 4,6 g/dia, 4,7 g/dia e 4,8 g/dia de aminossalicilato (por exemplo, 5-ASA), bem como os valores numéricos intermediários às dosagens declaradas. Em determinadas modalidades, o aminossalicilato é 5-ASA. Em determinadas modalidades, a dosagem aplicada é de 4,8 g/dia de 5-ASA.

Embora uma determinada administração compreenda a administração de três doses diárias, a mesma pode compreender outros cronogramas incluindo, mas não se limitando a, administração uma vez por dia, administração duas vezes por dia, administração três vezes por dia e administração quatro vezes por dia.

Conclusões

Dentre os indivíduos com CU moderada, a melhoria geral obtida com uma dose de 4,8 g/dia de mesalamina via oral com liberação retardada (tablete de 800 mg) é consistente para vários subgrupos de indivíduos. O benefício incremental de uma dose de 4,8 g/dia, em comparação a 2,4 g/dia, é mais evidente em homens que em mulheres, e mais evidente em indivíduos anteriormente tratados com esteróides. Nenhuma característica de linha de base ou demográfica prediz a falha do tratamento. Tanto a mesalamina por via oral de 4,8 g/dia para liberação retardada (tablete de 800 mg) como a de 2,4 g/dia (tablete de 400 mg) foram bem toleradas, e apresentaram perfis de segurança similares.

Embora a presente invenção e suas vantagens tenham sido descritas em detalhes, deve-se compreender que várias mudanças, substituições e alterações podem ser feitas na mesma, sem se afastar do espírito e do escopo da invenção conforme definido pelas reivindicações em anexo. Além disso, o escopo do presente pedido não tem a intenção de limitar-se às modalidades específicas da composição de substância e dos métodos descritos no relatório descritivo. Conforme será prontamente compreendido pelo

versado na técnica, com base na descrição da presente invenção, as composições de substâncias, os métodos ou as etapas atualmente existentes ou a serem posteriormente desenvolvidas, que realizem substancialmente a mesma função ou obtenham substancialmente os mesmos resultados que as modalidades correspondentes aqui descritas, podem ser usados de acordo com a presente invenção. Consequentemente, as reivindicações em anexo destinam-se a incluir em seu escopo esses processos, composições de substâncias, métodos ou etapas.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para tratamento de colite ulcerativa moderada em um paciente mamífero, caracterizado pelo fato de compreender a etapa de administrar, ao dito paciente mamífero, um aminossalicilato em uma quantidade que corresponda à aplicação, ao dito paciente, de mais que cerca de 2,4 g/dia de ácido 5-aminossalicílico, sendo que o dito paciente mamífero é selecionado do grupo consistindo em:
- 5
- pacientes humanos com idade abaixo de cerca de 65 anos;
 - pacientes humanos caucasianos;
 - 10 pacientes humanos não-fumantes; e
 - pacientes mamíferos que tenham usado ou estejam atualmente usando esteróide.
2. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o paciente mamífero é um ser humano.
- 15
3. Método, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que a dita etapa de administração de um aminossalicilato compreende administrar por via oral um aminossalicilato em uma quantidade que corresponda à aplicação, ao dito paciente, de menos que cerca de 4,8 g/dia de ácido 5-aminossalicílico.
- 20
4. Método, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o dito aminossalicilato compreende mesalamina ou um sal da mesma.
5. Método, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que a dita etapa de administração oral compreende a administração por via oral uma vez por dia, duas vezes por dia, três vezes por dia ou quatro
- 25
- vezes por dia.
6. Método, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o dito aminossalicilato compreende mesalamina ou um sal da mesma.
- 30
7. Método, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o dito aminossalicilato compreende mesalamina, a qual é administrada em uma quantidade de cerca de 4,8 g/dia.

8. Método, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que a dita etapa de administração oral compreende a administrar por via-oral-um-tablete-compreendendo-cerca de 800 miligramas de mesalamina ou um sal da mesma.

5 9. Método, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o dito tablete é um tablete de liberação retardada.

 10. Método, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o dito aminossalicilato compreende um componente selecionado do grupo consistindo em mesalamina, sais de mesalamina, olsalazina, sais de olsalazina, balsalazida, sais de balsalazida, sulfassalazina, sais de sulfassalazina e combinações dos mesmos.

 11. Método, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que a dita etapa de administração oral compreende a administração por via oral uma vez por dia, duas vezes por dia, três vezes por dia ou quatro
15 vezes por dia.

 12. Método, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o paciente humano tem idade abaixo de cerca de 65 anos.

 13. Método, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o paciente humano é caucasiano.

20 14. Método, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o paciente humano é um indivíduo não-fumante.

 15. Método, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o paciente humano é um usuário anterior ou atual de esteróide.

 16. Método, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo
25 fato de que a etapa de administração compreende a administração por via retal.

 17. Método, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que a dita etapa de administração de um aminossalicilato compreende administrar um aminossalicilato em uma quantidade que correspon-
30 da à aplicação, ao dito paciente, de cerca de 4,8 g/dia de ácido 5-aminossalicílico.

 18. Método, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado

pelo fato de que o dito aminossalicilato compreende mesalamina ou um sal da mesma.

19. Método, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que a dita etapa de administração compreende a administração
5 uma vez por dia, duas vezes por dia, três vezes por dia ou quatro vezes por dia.

20. Método, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o dito aminossalicilato compreende mesalamina ou um sal da mesma.

10 21. Método, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o dito aminossalicilato compreende mesalamina, a qual é administrada em uma quantidade de cerca de 4,8 g/dia.

22. Método, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que a dita etapa de administração compreende administrar uma
15 composição para uso por via retal compreendendo cerca de 800 miligramas ou cerca de 1,2 g de mesalamina ou um sal da mesma.

23. Método, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que a dita composição para uso por via retal consiste em um enema.

20 24. Método, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que a dita composição para uso por via retal consiste em uma espuma.

25 25. Método, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o dito aminossalicilato compreende um componente selecionado do grupo consistindo em mesalamina, sais de mesalamina, olsalazina, sais de olsalazina, balsalazida, sais de balsalazida, sulfassalazina, sais de sulfassalazina e combinações dos mesmos.

26. Método, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que a dita etapa de administração compreende a administração
30 uma vez por dia, duas vezes por dia, três vezes por dia ou quatro vezes por dia.

27. Método, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado

pelo fato de que o paciente humano tem idade abaixo de cerca de 65 anos.

28. Método, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o paciente humano é caucasiano.

5 29. Método, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o paciente humano é um indivíduo não-fumante.

30. Método, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o paciente humano é um usuário anterior ou atual de esteróide.

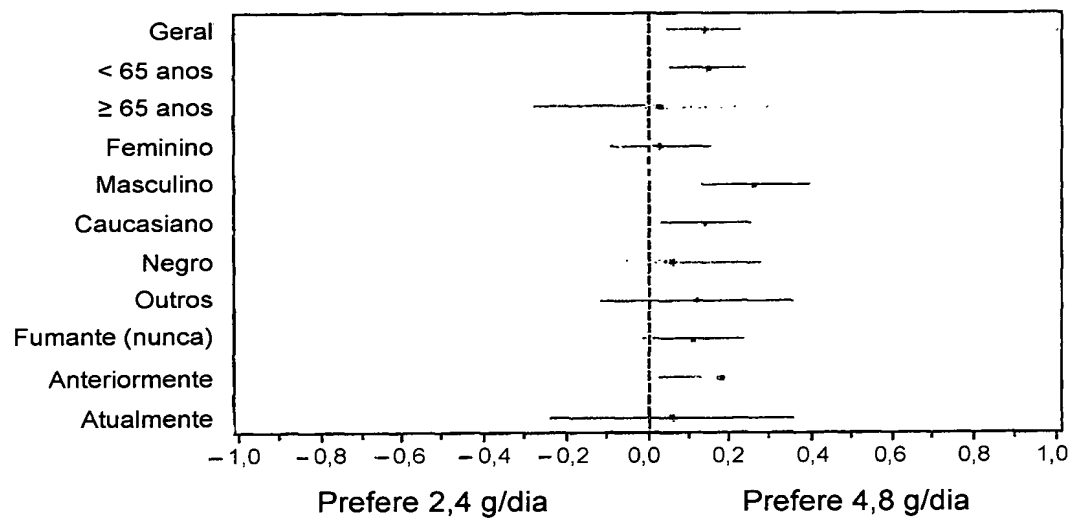


FIG. 1

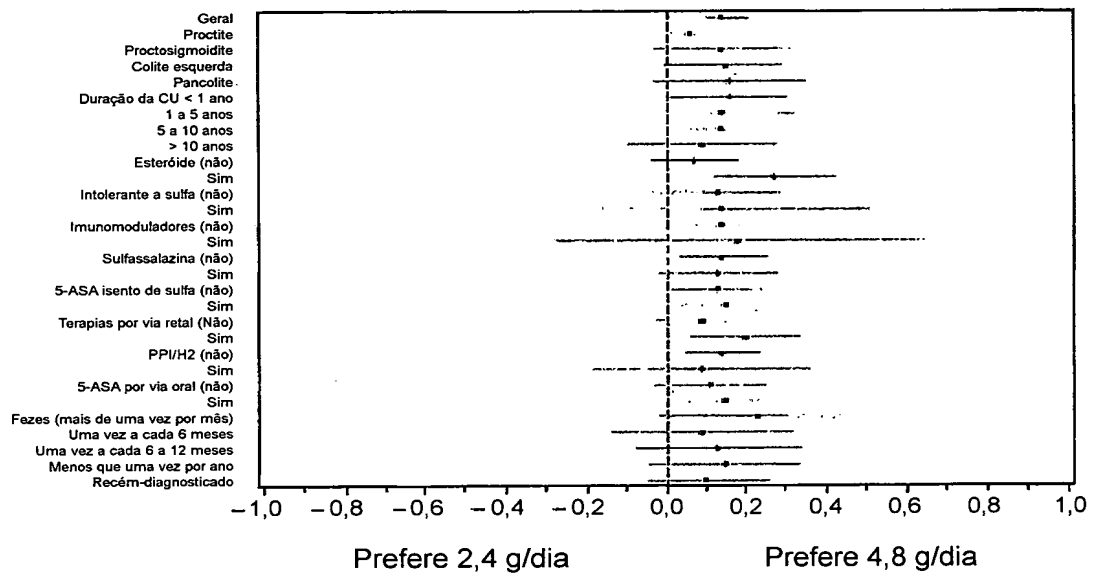


FIG. 2

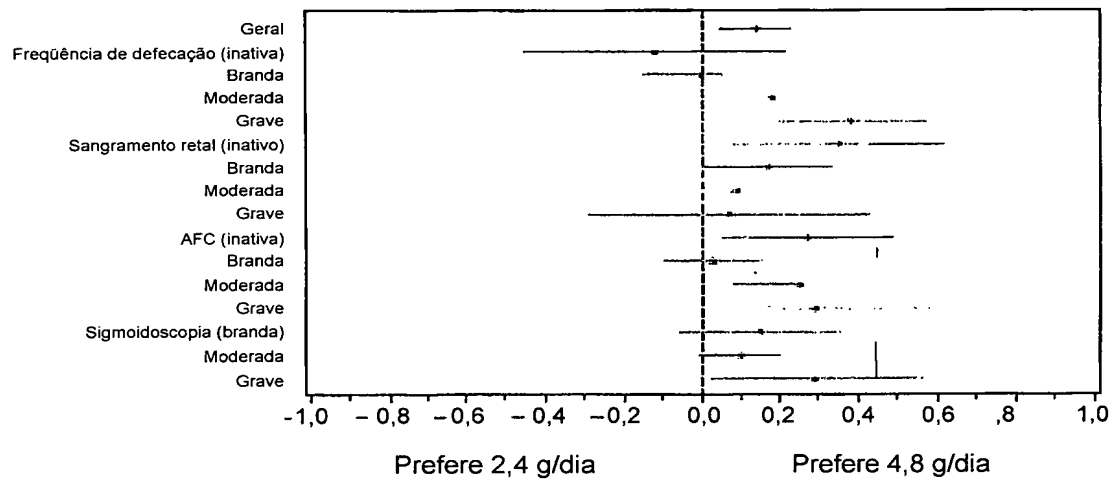


FIG. 3

PI 0622008-8

RESUMO

Patente de Invenção: "MÉTODOS DE TRATAMENTO PARA COLITE UL-
CERATIVA".

- 5 A presente invenção refere-se a novos tratamentos para colite ulcerativa moderada em vários subgrupos de indivíduos. Os vários subgrupos de indivíduos incluem caucasianos, não-fumantes, indivíduos abaixo da idade de cerca de 65 anos, e indivíduos anteriormente ou atualmente sendo tratados com esteróides.