

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 1998.07.15	(73) Titular(es): THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF COLORADO, A BODY CORPORATE 1800 GRANT STREET, 8TH FLOOR DENVER, CO 80203 US
(30) Prioridade(s): 1997.07.15 US 52580 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2008.07.30	
(45) Data e BPI da concessão: 2014.01.08 049/2014	(72) Inventor(es): RICHARD A. SCHMIDT US
	(74) Mandatário: MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA AV LIBERDADE, Nº. 69 - 3º D 1250-148 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **USO DE TERAPIA COM NEUROTOXINAS PARA O TRATAMENTO DE DE
DISFUNÇÕES DO TIPO IMPULSIVAS**

(57) Resumo:

A NEUROTOXINA BOTULÍNICA É ADMINISTRADA AO TRACTO URINÁRIO DE UM PACIENTE PARA O TRATAMENTO DE UMA DISFUNÇÃO DO TIPO IMPULSIVA. A ADMINISTRAÇÃO PODE SER NA BEXIGA DO DOENTE, POR EXEMPLO, A PAREDE LATERAL DA BEXIGA. A NEUROTOXINA BOTULÍNICA PODE SER DO TIPO DE TOXINA BOTULÍNICA A, E PODE SER FORMULADA PARA ADMINISTRAÇÃO POR INJEÇÃO.

RESUMO**"USO DE TERAPIA COM NEUROTOXINAS PARA O TRATAMENTO DE
DE DISFUNÇÕES DO TIPO IMPULSIVAS"**

A neurotoxina botulínica é administrada ao tracto urinário de um paciente para o tratamento de uma disfunção do tipo impulsiva. A administração pode ser na bexiga do doente, por exemplo, a parede lateral da bexiga. A neurotoxina botulínica pode ser do tipo de toxina botulínica A, e pode ser formulada para administração por injeção.

DESCRIÇÃO

"USO DA TERAPIA COM TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO DO TIPO IMPULSIVA"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona uma toxina botulínica para a utilização num método de tratamento de uma disfunção urológica que é uma disfunção do tipo impulsiva num paciente. Isto é conseguido através da administração de toxina botulínica na parede lateral através de injeção.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Muitos estados médicos em urologia são originados por uma disfunção espasmódica dos arcos reflexos sacrais. Exemplos desses estados incluem a dor pélvica (e. g., cistite intersticial, endometriose, prostatodinia, síndromas de instabilidade uretral), elementos miofasciais pélvicos (e. g., esfíncter elevador, dismenorreia, fístulas anais, hemorróidas), incontinência urinária (e. g., bexiga instável, esfíncter instável), distúrbios da próstata (e.g., BPH, prostatite, cancro da próstata), infeção recorrente (secundária em relação à espasticidade do esfíncter) e retenção urinária (secundária à espasticidade do esfíncter, canal de saída da bexiga hipertrofiada) e disfunção neurogénica da bexiga (e. g., doença de Parkinson, danos na espinal medula, trombose, esclerose múltipla, reflexos espasmódicos).

A próstata é uma glândula parcialmente glandular e parcialmente fibromuscular do sistema reprodutivo dos machos. Durante o envelhecimento, a próstata tende a aumentar

hipertrofia). Esta dilatação prostática pode conduzir a uma obstrução da uretra e disfunção no esvaziamento.

A dilatação prostática é uma ocorrência comum nos homens idosos. Lytton et al., (Lytton, B. Emery, J. M. e Harvard, B. M. [1973] 99: 639-645) estimou que um homem de 45 anos tinha 10% de risco de cirurgia da próstata aos 70 anos. O U.S. Census Report estima que há atualmente 30 milhões de pessoas com mais de 65 anos. Prevê-se que este segmento da população suba para 50 milhões nos próximos 30 anos. Portanto, o número de homens com dilatação prostática também aumentará. De acordo com os relatórios prévios do National Kidney and Urologic Disease Advisory Board, realizaram-se 425000 prostatectomias nos Estados Unidos em 1989.

Com base nas estimativas de crescimento populacional, estima-se que o número de prostatectomias realizadas anualmente suba para 800.000/ano no ano 2020.

A uretra passa através da próstata (uretra prostática) à medida que se dirige para o orifício uretral externo. A próstata possui cinco lóbulos distintos que se tornam evidentes às 12 semanas nos fetos humanos (Lowsley, O. S. Am. J. Anat. [1912] 13: 299-349) Embora a ramificação lobular encontrada no feto não seja visível na próstata pré-pubescente, os lóbulos anterior e posterior laterais médios são utilizados para descrever a próstata dilatada.

Um ponto de vista mais recente é que a próstata compreende, também, várias zonas morfológicamente distintas (McNeal, J. Urol. Clin. North Am. [1990] 17(3): 477-486). A maioria do volume glandular é composta pela zona periférica (~70-75%). O volume glandular remanescente está dividido na zona central (~20-25%), na zona de transição (-5-10%) e na zona glandular periuretral (~1%).

McNeal (1990) relatou que a BPH se desenvolve na zona de transição e na zona glandular periuretral. Os nódulos de BPH desenvolvem-se dentro ou imediatamente adjacentes à zona esfínctérica pré-prostática. A zona de transição é uma pequena região próxima da uretra intimamente relacionada com o esfíncter uretral proximal. O estroma da zona de transição é denso e compacto e não é usualmente suscetível a perturbações de controlo do crescimento neurologicamente induzidas. As suas glândulas penetram o esfíncter, enquanto as fibras musculares do esfíncter penetram no estroma de transição. A zona glandular periuretral possui uma origem de seio urogénico semelhante à da zona de transição.

A BPH pode estar associada com quantidades crescentes de estroma em relação ao epitélio (Bartsch, G., Muller, H. R., Oberholzer, M., Rohr, H., P., J. Urol. [1979] 122: 487-491).

Uma parte significativa do estroma é de músculo liso (McNeal, 1990) que está sob controlo nervoso simpático. As propriedades contrácteis deste músculo liso podem considerar-se para a componente dinâmica de obstrução no BPH (Bruschini, H. et al. [1978] Invest. Urol. 15(4): 288-90; Lepor, H. [1990] Urol. Clin. North Am. 17 (3): 651-658).

Além do controlo simpático de estroma prostático, a próstata é altamente inervada. As fibras nervosas da próstata entram na próstata a partir da parte lateral posterior, com uma concentração de gânglios próximos da junção entre a próstata e as vesículas seminais (Maggi, C. A., ed. [1993] Nervous Control of the Urogenital System, Harwood Academic Publishers; Higgins, J.R.A. e Gosling, J.A. [1989] Prostate Suppl. 2:5-16)

Foram descritos a acetilcolina (ACH), neuropeptídeo Y (NPY), péptido intestinal vasoativo (VIP) e fibras de noradrelanina nesta glândula. Um plexo rico em células corporais nervosas positivas ao ACH está associado a ácinos secretores em todas as partes da glândula. Algumas fibras de ACH também contêm neurónios NPY. Verificou-se que os neurónios contendo VIP estavam associados às células corporais nervosas contendo ACH. Têm sido encontrados neurónios ocasionais entre as fibras nervosas coradas com ACH, sugerindo que ambos os neurónios NPY e noradrenérgicos fornecem músculo liso (Higgins, J. R. A. e Gosling, J.A. [1989] Prostate Suppl. 2: 5-16).

Os nervos autónomos estão distribuídos uniformemente entre as zonas central e periférica da próstata (Higgins, J.R.A. e Gosling, J.A. [1989] Prostate Suppl. 2:5-16) O controlo neuronal periférico é semelhante. Além disso, não existe diferença no tipo de fibras nervosas que se verificou estarem associadas aos elementos epiteliais ou estromais da glândula.

Os estudos anatómicos dos tipos de fibras nervosas na próstata, associados a outros estudos da inervação do estroma prostático (Brushing H., Schmidt, R. A., Tanagho, E.A., [1978] Invest. Urol, 15(4) 288-290; Watanabe, H., Shima, M., Kojima, M., Ohe, H.L. [1989] Pharmacol. Res. 21 (Suppl 2): 85-94) sugerem que a inervação colinérgica influencia o comportamento epitelial, enquanto a inervação adrenérgica influencia o tónus estromal (excitabilidade).

Estas observações proporcionaram um fundamento para a utilização de, por exemplo, bloqueadores alfa no tratamento da BPH. Os efeitos dos bloqueadores alfa (Downie, J. W. e Bialik, G. J. [1988] J. Pharmacol. Exp. Ther. 246(1): 352-358) podem também considerar-se para melhorias nos sintomas

de BPH como um resultado da diminuição de comportamento do esfíncter estriado disfuncional pelos bloqueadores alfa.

Os estudos demonstraram, também, que há várias taquicininas (por exemplo, substância P [SP], péptido relacionado com o gene de calcitonina [CGRP], neurocinina A, bradicinina e o factor de crescimento dos nervos [NGF]) que podem influenciar o tónus do músculo liso (Hakanson, et al., [1987] Neuroscience 21(3): 943-950) Os recetores do neurotransmissor foram quantificados ao longo da próstata (e. g., NPY, VIP, SP, leu-encefalina (L-enk), metencefalina, 5-HT, somatostatina, fibras positivas de acetilcolinesterase (ACTH) e beta-hidroxilase de dopamina (DBH) (Crowe, R., Chapple, C.R., Burnstock, G., The Human Prostate Gland: A Histochemical and Immunohistochemical Study of Neuropeptides, Serotonins, Dopamine betaHydroxylase and Acetylcholinesterase in Autonomic Nerves and Ganglia). Existe alguma variação na densidade de receptores em diferentes locais prostáticos na hiperplasia prostática benigna. Mostrou-se que alterações no comportamento celular registado electrofisiologicamente e na concentração dos neuropéptidos dentro da espinal medula são uma consequência secundária da pressão mecânica nos músculos da cauda de um rato, estimulação por cateter da uretra posterior e electroestimulação de um nervo periférico. A ataxia entre o músculo vesical e o esfíncter uretral é uma descoberta significativa para pacientes de prostatodinia. Mostrou-se que a Denervação da próstata produz alterações dramáticas dentro do epitélio prostático. Deste modo, existe evidência que as alterações experimentalmente induzidas em influências neurológicas podem ser produzidas no sacro, espinal-medula, bexiga ou uretra através de métodos mecânicos, elétricos, químicos ou térmicos (micro-ondas, laser) para alterar o comportamento irritativo. No entanto,

não têm existido tentativas conhecidas para utilizar neurotoxinas para aplicações terapêuticas.

Existe uma correlação fraca entre o grau de dilatação prostática e a severidade dos sintomas. Embora 80% dos homens com 70 anos de idade mostrem BPH em ecografias transrectais por ultrassom, apenas 20% procuram a cirurgia (Coffey, D.S. e Walsh, P.C. [1990] Urol. Clin. North Am. 17(3) 461-475), o tratamento de eleição para BPH (Fowler, F.J. Jr., Wennberg, J.E., Timothy, R.P.

[1988] J. Amer. Med. Assoc., 259 (20) 3022-3028). Os sintomas de irritação podem exceder, de longe, os sintomas esperados com base no tamanho da próstata. Os sintomas podem melhorar após tratamento cirúrgico da BPH através de procedimentos, tais como ressecção transuretral da próstata (TURP) (Christensen, Aagaard, M.M.J., Madsen, P.O. [1990] Urol. Clin. North Am. 17(3): 621-629), dilatação por balão (Dowd, J.B. e Smith, J.J. III [1990] Urol. Clin. North Am. 17(3): 671-677), ou hipertermia prostática (Baert, L., Ameye, F., Willemen, P., et al [1990] J. Urol. 144: 1383-1386). No entanto, os sintomas persistem em tantos quanto 15% de todos os pacientes com BPH (Baert, L., Ameye, F., Willemen, P., et al., [1990] J. Urol, 144: 1383-1386; Wennberg, J.E., Mully, A.G., Hanley, D., Timothy, R.P., Fowler, F.J., Roos, R.P., Barmy, M.J. et al., [1988] J. Amer. Med. Assoc. 259: 3027-3030). Até 25% dos pacientes com BPH são submetidos a procedimentos secundários, em estudos de acompanhamento a longo prazo, sugerindo que as abordagens cirúrgicas não se dirijam aos mecanismos fundamentais que produzem a BPH, i.e., a influência neurológica defeituosa (mecanismo de controlo) na integridade do trato urinário inferior.

A necessidade de repetidas cirurgias, a morbidez e mortalidade associadas à TURP e o custo da cirurgia conduziram ao desenvolvimento de algumas abordagens não cirúrgicas, tais como a ablação andrógena (McConnell, J.D., [1990] Urol. Clin. North Am. 17(3): 661-670) e à utilização de bloqueadores alfa discutidos acima mas, até à data, poucos tratamentos médicos ou cirúrgicos produziram uma restauração no comportamento do esvaziamento da bexiga a um estado normal (um caudal de cerca de 25 cc/seg e um volume de esvaziamento de cerca de 400 cc).

A presente invenção utiliza toxina botulínica para tratar disfunção urológica que é um tipo impulsivo de disfunção, como recitado nas reivindicações anexas.

OBJETIVOS E SUMÁRIO DA PRESENTE INVENÇÃO

É um objetivo da presente invenção proporcionar métodos seguros, económicos, e de ambatório, para prevenção e tratamento de uma disfunção urológica que é um tipo de disfunção do tipo impulsiva.

É um objetivo adicional da presente invenção proporcionar composições para este objetivo terapêutico. É ainda um objetivo da presente invenção proporcionar dosagens e métodos de administração para composições úteis para tal uso.

Outros objetivos da presente invenção serão facilmente evidentes para os peritos na técnica.

A presente invenção providencia uma neurotoxina botulínica para uso num método de tratar uma disfunção urológica que é uma disfunção do tipo impulsiva num paciente.

É preferido que a toxina botulínica iniba a função sináptica. Essa inibição produz denervação seletiva e, por exemplo, atrofia da próstata e inversão de sintomas irritativos associados à dilatação prostática. Numa forma de realização da presente invenção, a neurotoxina botulínica induz disfunção do terminal neuronal pré-sináptico por ligação específica e bloqueio de libertação de acetilcolina nas junções mioneuronais. Essa neurotoxina botulínica pode ser, por exemplo, uma toxina botulínica do tipo A (Botox, Allergen).

De um modo preferido, a toxina botulínica é segura, altamente seletiva e fácil de administrar, inclusivamente quando combinada com outras terapias. A administração da neurotoxina botulínica é realizada por injeção na parede lateral da bexiga.

Uma quantidade terapeuticamente eficaz da neurotoxina botulínica é a dosagem suficiente para inibir a atividade neuronal durante, pelo menos, uma semana, de um modo mais preferido, um mês, de um modo muito preferido, durante, aproximadamente, 6 a 8 meses ou mais. O doseamento pode ser dosagem simples ou cumulativa (dosagem em série) e pode ser rapidamente determinado por um perito na técnica. A toxina botulínica pode ser administrada em série (i. e., uma vez por mês, uma vez a cada seis meses) de modo a que o efeito terapêutico possa ser otimizado. Esse esquema de dosagem é rapidamente determinado por um perito na técnica com base em e. g., tamanho do paciente e doença a tratar, e dependerá de muitos fatores, incluindo a toxina botulínica selecionada, a doença a tratar, o grau de irritação e outras variáveis.

Os métodos de tratamento acima mencionados devem ser particularmente úteis para o controlo a longo prazo da

disfunção do tipo impulsiva, sem a necessidade de intervenção cirúrgica. Além disso, a invenção proporciona para controlo da doença urológica, que é uma disfunção do tipo impulsiva, de um modo altamente seletivo, sem os potenciais efeitos secundários e as falhas de tratamento associadas às modalidades de tratamento atuais.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA FORMA DE REALIZAÇÃO PREFERIDA

Sem estar limitado pela teoria, a base para o tratamento de uma disfunção urológica que é uma disfunção tipo impulsivo é a remoção ou modulação da base neuronal da regulação da disfunção do tecido afectado. É preferido que a neurotoxina de longa duração cause a inibição da função sináptica, preferencialmente superior a uma semana, mais preferencialmente superior a um mês, muito preferencialmente seis a oito meses ou mais. A toxina botulínica é a preferida neurotoxina de acordo com o presente invento, a toxina botulínica A Botox (Allergen), é ainda mais preferida.

A toxina pode ser formulada em qualquer formulação farmacêuticamente aceitável em qualquer forma farmacêuticamente aceitável. Essas formas e formulações incluem, líquidos, emulsões, suspensões, soluções e semelhantes. A toxina pode ser também utilizada em qualquer forma farmacêuticamente aceitável fornecida por qualquer fabricante.

Numa forma de realização preferida de acordo com o método da presente invenção, a neurotoxina botulínica é a toxina botulínica do tipo A. As quantidades terapeuticamente eficazes da toxina botulínica podem ser quaisquer quantidades ou doses que sejam inferiores a uma dose tóxica, por exemplo, inferior a cerca de 3000 IU/macho de 70 kg, de um modo

preferido, entre 100 IU/macho de 70 kg a 1200 IU/70 kg. As dosagens podem ser administradas como uma dose única, ou em doses divididas, por exemplo, divididas ao longo de quatro semanas.

As neurotoxinas botulínicas para utilização na presente invenção são administradas por injeção. Esta injeção é administrada na parede da bexiga lateral.

De preferência, a neurotoxina é injectada a cada três dias até que um efeito terapêutico seja alcançado ou até cerca de 2500 unidades.

Os exemplos que se seguem são fornecidos a título de descrever formas de realização específicas sem se pretender limitar o âmbito da invenção de qualquer forma.

Exemplo 1

Efeito da Injeção de Neurotoxina em Disfunções de Urologia: Dados Humanos

Paciente 1 era uma fêmea de 55 anos paraparética T12 secundária para ferimento traumático 14 anos antes. A paciente apresentou-se com incontinência impulsiva, e que tinha estado em processo de auto cateterismo a cada 2 horas durante o dia e duas vezes à noite. A paciente recebeu injeções na parede lateral da bexiga, em duas injeções semanais de 200 IU cada uma para um total de 400 IU de uma toxina botulínica. Dados diários miccionais do paciente revelaram capacidades de pré-injeção de entre 150-200 cc. Dados diários pós injeção indicaram a capacidade de aumento da bexiga para 300-400 cc. Assim, o paciente não tinha mais a constante e irritante disfunção do tipo impulsiva, tendo

dormido toda a noite toda encontrando-se continente com auto-cateterismo a cada 4 horas.

REIVINDICAÇÕES

1. Neurotoxina botulínica para utilização num método de tratamento de uma disfunção urológica que é uma disfunção do tipo impulsiva num paciente, em que a neurotoxina botulínica é administrada a uma parede lateral da bexiga, através de injeção.
2. Neurotoxina botulínica para o uso de acordo com a reivindicação 1, em que a toxina botulínica é toxina botulínica do tipo A.
3. Neurotoxina botulínica para o uso de acordo com a reivindicação 2, em que a toxina botulínica do tipo A é 400 IU de toxina botulínica do tipo A.
4. A formulação farmacêuticamente aceitável, compreendendo a toxina botulínica para o uso num método de tratamento de uma disfunção urológica que é uma disfunção do tipo impulsivo num paciente, em que a formulação é administrada numa parede lateral da bexiga, através da injeção.