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

(21) **PI0616695-4 A2**

BRPI0616695A2

(22) Data de Depósito: 28/09/2006
(43) Data da Publicação: 28/06/2011
(RPI 2112)

(51) Int.Cl.:
A61K 31/7008 2006.01
A61K 31/216 2006.01
A23L 1/30 2006.01
A61K 31/722 2006.01
A61P 3/06 2006.01

(54) Título: **COMBINAÇÃO DE POLIQUITOSAMINA E FIBRATO PARA A PREVENÇÃO E O TRATAMENTO DE HIPERLIPIDEMIA**

(30) Prioridade Unionista: 28/09/2005 US 60/721,102

(73) Titular(es): DNP CANADA INC.

(72) Inventor(es): André Aubé, Gilles Dupuis, Jean-Guy Lehoux, Ryszard Brzezinski

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

(86) Pedido Internacional: PCT CA2006001603 de 28/09/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/036044de 05/04/2007

(57) Resumo: COMBINAÇÃO DE POLIQUITOSAMINA E FIBRATO PARA A PREVENÇÃO E O TRATAMENTO DE HIPERLIPIDEMIA. A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas que compreendem um fibrato (por exemplo, ciprofibrato, gemfibrozil, benzafibrato e fenofibrato) e uma poliquitosamina (por exemplo,quitosan) que têm pesos moleculares menores do que 650 KDa e graus de deacetilação de desde 70% até 100%. Também são divulgados usos das ditas composições para o tratamento de hiperlipidemia e condições associadas (por exemplo,. hiperco- leste rolem ia, arteriosclerose, cardiopatia coronariana e doença cardiovascular) ou como alimentos funcionais.

0200800781212/08
PI0616695-4

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMBINAÇÃO DE POLIQUITOSAMINA E FIBRATO PARA A PREVENÇÃO E O TRATAMENTO DE HIPERLIPIDEMIA"**.

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se ao compo de agentes terapêuticos úteis para diminuir o colesterol ou para melhorar a razão de HLD : LDL (particularmente diminuindo as lipoproteínas de baixa densidade e/ou aumentando as lipoproteínas de alta densidade) e/ou colesteril ésteres, triglicerídeos, fosfolipídeos e ácidos graxos em um mamífero, tal como um ser humano. Mais particularmente, a invenção refere-se a terapias combinadas, usos e composições farmacêuticas que apresentem maiores benefícios terapêuticos do que as monoterapias que usam as mesmas substâncias terapêuticas.

Antecedentes da Invenção

É bem sabido que as condições hiperlipidêmicas associadas com elevadas concentrações de colesterol total e de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) são os principais fatores de risco para doença cardiovascular tal com arteriosclerose. Numerosos estudos demonstraram que uma baixa concentração no plasma de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) (bom colesterol) é um fator de risco poderoso para o desenvolvimento da arteriosclerose (Barter e Rye, Atherosclerosis, 121, 1-12 (1996)). A HDL é uma das principais classes of lipoproteínas que funcionam no transporte de lipídeos através do sangue. Os principais lipídeos encontrados associados com o HDL incluem colesterol, colesteril éster, triglicerídeos,fosfolipídeos e ácidos graxos. As outras classes de lipoproteínas encontradas no sangue são lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de densidade intermediária (IDL) e lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL). Como os baixos níveis de colesterol HDL aumentam o risco de arteriosclerose, os métodos para elevar o colesterol HDL no plasma seriam terapeuticamente benéfico para o tratamento de doenças cardiovasculares tal como a arteriosclerose. As doenças cardiovasculares incluem, mas não estão limitadas a, cardiopatia coronariana, doença vascular periférica e derra-

me.

Uma abordagem para o controle de hiperlipídeoemia tem sido o uso de poliquitosamina, uma substância derivada da carcaça de crustáceos. A poliquitosamina é um derivado da quitina altamente desacetilado e de baixo peso molecular. Como descrito na patente Canadense nº 2.085.292, o tratamento enzimático de quitosan com uma enzima hidrolase resulta em derivados de que têm um menor peso molecular, menor viscosidade e maior solubilidade de quitosan em água.

Em seu mecanismo de ação, a poliquitosamina contém grupos amina livres que se ligam eles mesmos a lipídeos tal como colesterol por ligações iônicas enquanto se encontram no trato intestinal, formando um complexo não dissociável que é eventualmente excretado. A poliquitosamina portanto, evita que lipídeos tal como o colesterol entem na corrente sangüínea e aumentem o teor total de colesterol. Ela é comumente usada em dosagens de 400 – 800 mg/três vezes ao dia, com as refeições e é indicada à obtenção de um perfil saudável de lipídeo e mais particularmente de um perfil saudável de colesterol. A poliquitosamina é bem tolerada pelos pacientes. Os efeitos colaterais registrados nos níveis de dosagem indicados acima têm sido fracos a nenhum. (Veneroni G, Veneroni F, Contos S e outros, Effect of a new quitosan dietary integrator and hypocaloric diet on hyperlipidemia and overweight in obese patients. Acta Toxicol the 1996 17(1):53-60).

A poliquitosamina é correntemente comercializada por Magistral Biotech sob os nomes comerciais Libracol® (HEP-30) em cápsulas de gelatina de 800 mg.

Uma outra terapia conhecida é o uso de fibrato para diminuir o colesterol no sangue. Os fibratos são fármacos que diminuem o colesterol que são principalmente eficazes para diminuir os triglicerídeos e, até uma menor extensão, para aumentar os níveis de HDL-colesterol. Diversos fármacos fibrato são comercialmente disponíveis tal como o Gemfibrozil disponivel sob o nome comercial LOPID. LOPID é o fibrato mais amplamente usado nos Estados Unidos e pode ser muito eficaz para pacientes com níveis de triglicerídeo. No entanto, ele não é muito eficaz para diminuir o LDL-

colesterol. Como resultado, ele é usado menos freqüentemente do que outros fármacos e em pacientes com cardioipatia para os quais a diminuição do LDL-colesterol é o principal objetivo de tratamento. Devia também ser observado que o Gemfibrozil como uma monoterapia não é recomentado pela Food and Drug Administração dos Estados Unidos para pacientes com cardiopatia.

Por outro lado, os fibratos são geralmente bem tolerados pela maioria dos pacientes. As queixa gastrointestinais são os efeitos colaterais mais comuns e os fibratos parecem aumentar a probabilidade do desenvolvimento de concreções de colesterol. O fibrato pode aumentar as medicações eficazes que afinam o sangue. Os fibratos são habitualmente fornecidos em duas doses diárias, 30 minutos antes das refeições matinais e vesperais. As reduções em triglicerídeos geralmente estão na faixa de 20% até 50% com um aumento no HDL-colesterol de 10% até 15%. Outros fármacos fibratos incluem Stiprofibrato; Belzafibrato e Finofibrato.

Uma outra abordagem terapêutica bem-conhecida para tratamento ou prevenção de condições hiperlipidêmicas é o uso de inibidors de HMG-CoA reductase (inclusive a classe de agentes terapêuticos comumente denominados "estatinas"). As estatinas são conhecidas pela redução de níveis de LDL colesterol no soro do sangue por inibição competitiva da etapa biossintética. Diversas estatinas têm sido desenvolvidas e comercializadas no mundo todo. A atorvastatina de cálcio comercializada na América do Norte sob a marca Lipitor® é um potente inibidor de reductase. No entanto, efeitos colaterais que alertam para o uso de estatinas incluem disfunção hepática, miopatia do músculo esqueletal, rabdomiólise e insuficiência renal aguda. Alguns destes efeitos são exacerbados quando as estatinas são ingeridas em doses maiores. Por exemplo, um paciente tratado com 10 mg por dia de Lipitor pode notar efeitos colaterais brando ao passo que os efeitos colaterais podem aumentar bastante simplesmente elevando a dose diária para 20 mg por dia. De fato, em 8 de agosto, de 2001, o fabricante de cerivastatina retirou voluntariamente o medicamento do Mercado por causa de numerosas mortes associadas com o seu uso. As mortes foram provocadas por compli-

cações de grave ruptura muscular.

São conhecidas algumas terapias de combinação para o tratamento de doença cardiovascular, que incluem a estatina como um dos componentes ativos. Mais precisamente, a terapia de combinação de estatina e fibrato é bem-conhecida. No entanto, estudos recentes demonstraram que o risco de se desenvolver mabdomiólise aumenta 1400 vezes quando as estatinas são combinadas com os fibratos. Este risco é mesmo mais predominante em pacientes com diabetes que combinam estes dois tipos de medicações, produzindo tanto quanto 1 em 500 pessoas afetadas com rabdomiólise (http://www.wnbc.com/drmaxgomez/393553/details.html).

Um outro exemplo de uma terapia combinada de fluvastatina e niceritrol é descrito por J. Sasaki e outros (Int. J- Clin. Pharmacol. Thar., Julho; 33(7), 420-6 (1995)). Aqueles pesquisadores concluíram que a combinação de fluvastatina com niceritrol "uma dose de 750 mg/dia não parece aumentar ou atenuar os efeitos benéficos da fluvastatina."

L. Cashin-Hemphill e outros (J. Am. Med. Assoc, 264 (23), 3013-17 (1990)) descrevem os efeitos benéficos de uma terapia combinada de colestipol e niacina sobre arterisoclerose coronariana.

Uma terapia combinada de acipimox e simvastatina apresenta efeitos benéficos em pacientes que tenham altos níveis de triglicerídeo (N. Hoogerbrugge e outros, J. Internal Med., 241, 151-55 (1997)).

Em um estudo sobre a redução de biomarcadores inflamatórios por estatina, fibrato e terapia combinada entre pacientes diabéticos com dislipidemia mista (G Am Coll Cardiol. 18 de julho de 2006; 48(2):396-401), foi relatado que os efeitos antiinflamatórios em terapias combinadas não era mais eficaz do que em uma das formas de monoterapia.

Desse modo, há uma necessidade de se procurar estratégias alternativas para diminuição do colesterol que sejam seguras e não apresentem efeitos colaterais suficientemente graves para criar problemas adicionais para a saúde tal como rabdomiólise. Mais particularmente, há uma necessidade de se fornecer novas abordagens terapêuticas que tenham as vantagens fornecidas pelas terapias combinadas (modo de ação complementar)

ao mesmo tempo sendo seguras e eficientes. A presente invenção fornece tal abordagem terapêutica na forma de novas combinações de agentes para diminuir o colesterol que sejam compatíveis, portanto seguros para serem usadas o tempo todo sendo pelo menos tão eficazes quanto as monoterapias correspondentes para cada um dos agentes para diminuir o colesterol correspondentes presentes na combinação.

Sumário da Invenção

Uma modalidade da presente invenção fornece uma composição farmacêutica que compreende: a) uma quantidade farmaceuticamente eficaz de fibrato; b) uma quantidade farmaceuticamente eficaz de poliquitosamina e opcionalmente c) um veículo farmaceuticamente aceitável.

Uma modalidade da presente invenção também fornece o uso da composição farmacêutica definida acima para aumentar o nível de HDL no sangue de um mamífero.

Uma outra modalidade da presente invenção forneceu o uso da composição farmacêutica definida acima para abaixar o nível de lipoproteínas de baixa densidade no sangue de um mamífero.

Uma outra modalidade da presente invenção fornece um processo para diminuir a concentração de lipoproteína de baixa densidade no sangue de um mamífero e/ou para melhorar a razão de HLD:LDL em um tal mamífero pelo aumento no nível de lipoproteínas de baixa densidade; o processo que compreende a etapa de administrar uma composição farmacêutica da invenção ou a) uma primeira quantidade de um fibrato e b) uma segunda quantidade de poliquitosamina; em que a primeira e a segunda quantidades juntas compreendem uma quantidade terapeuticamente eficaz.

Uma outra modalidade fornece um processo para a profilaxia ou para o tratamento de hiperlipidemia ou de condição associada a hiperlipidemia que compreende administrar a um paciente: a) uma primeira quantidade de um fibrato e b) uma segunda quantidade de poliquitosamina; em que a primeira e a segunda quantidades juntas compreendem uma quantidade terapeuticamente eficaz.

Outra modalidade fornece um kit para a profilaxia ou para o tra-

tamento de hiperlipidemia ou de condição associada a hiperlipidemia em um mamífero que compreende um grande número de doses diárias de formas de dosagem de um fibrato, um grande número de doses diárias de formas de dosagem de poliquitosamina juntas e instruções escritas para tratamento ou regime.

A presente invenção tem a vantagem de fornecer uma terapia alternative para diminuir o colesterol do sangue combinando inesperadamente agentes ativos para diminuição do colesterol que sejam compatíveis na natureza. Tal combinação permite o uso de uma quantidade reduzida de cada um dos agentes ativos para diminuição do colesterol, reduzindo desse modo os efeitos colaterais.

Descrição Detalhada da Invenção

A presente invenção fornece terapias combinadas que possuem um mecanismo duplo de diminuição do colesterol que permite uma diminuição eficaz do colesterol com efeitos colaterais reduzidos comparados às monoterapias correspondentes. Quando se refere ao mecanismo duplo de diminuição do colesterol, entende-se, a diminuição do colesterol total no sangue através de dois modos fisiologicos distintos de ação.

A presente invenção melhora os esforços para prevenir e/ou tratar a hiperlipidemia, tal como por redução do colesterol no soro, fornecendo uma abordagem de terapia combinada e uma nova composição farmacêutica que forneça benefícios terapêuticos tais como segurança e efeitos colaterais reduzidos não disponíveis através de outras terapias mono ou múltiplas para a hiperlipidemia. A presente invenção confere benefícios fornecidos pelo fibrato em uma terapia combinada que, de outra maneira, seria contraindicada se usada em combinação com outros agentes conhecidos para diminuição do colesterol tal como a estatina. A combinação de poliquitosamina/fibrato da presente invenção permite que um paciente se beneficie dos efeitos complementares duplos de diminuição do colesterol de cada um destes agentes sem efeitos adversos pela incompatibilidade dos dois agentes. A invenção assim se baseia na nova combinação de poliquitosamina e fibrato como uma terapia segura e eficiente para diminuir o colesterol no sangue.

A presente invenção fornece uma terapia combinada para diminuir o colesterol no sangue que compreende uma combinação de pelo menos um fibrato e uma poliquitosamina. De preferência, o fibrato é selecionado do grupo que consiste em ciprofibrato, gemfibrozil; benzafibrato e fenofibrato. Também preferivelmente, a poliquitosamina é um sal de quitosan que tem um peso molecular menor do que aproximadamente 650 kDa e tem um grau de desacetilação de aproximadamente 70% até 100%.

A presente invenção também fornece um processo para diminuir o colesterol no sangue e/ou aumentar a razão de HDL/LDL pelo aumento do nível de HDL por administração a um mamífero da composição farmacêutica da presente invenção ou por administração de uma composição que compreenda uma quantidade eficaz de fibrato e poliquitosamina.

A presente invenção também fornece um processo para a profilaxia ou para o tratamento de hiperlipidemia ou de condição associada a hiperlipidemia que compreende administrar a um paciente a composição farmacêutica da presente invenção ou uma composição que compreenda uma quantidade eficaz de pelo menos um fibrato ou uma poliquitosamina.

A presente invenção também fornece uma forma de dosagem oral de uma composição farmacêutica que compreende uma combinação de poliquitosamina e fibrato em que a forma de dosagem fornece a um mamífero que necessite tal tratamento por uma poliquitosamina e um fibrato, uma dose terapeuticamente eficaz de poliquitosamina e uma quantidade terapeuticamente eficaz de fibrato no sangue do dito mamífero.

A presente invenção também fornece um kit para a profilaxia ou para o tratamento de hiperlipidemia em um mamífero, o kit compreendendo um grande número de doses diárias de formas de dosagem de um fibrato e de uma poliquitosamina juntamente com instruções escritas para o regime de tratamento.

As combinações da presente invenção apresentarão algumas vantagens. Por exemplo, através de ajuste da dosagem e do monitoramento médico; as dosagens individuais dos compostos terapêuticos usados nas combinações da presente invenção serão inferiores às dosagens típicas dos

compostos terapêuticos quando usados em monoterapia. A diminuição da dosage irá fornecer vantagens inclusive a redução de efeitos colaterais dos compostos terapêuticos individuais quando comparados à monoterapia. Além disso, menos efeitos colaterais da terapia combinada comparada com as monoterapias irão levar a maior aceitação pelo paciente com regimes de terapia.

Uma outra vantagem fornecida pela terapia combinada da presente invenção é que ela fornece um mecanismo duplo de diminuição do colesterol que consiste em efeitos complementares ou em modos de ação complementares para diminuir o colesterol no sangue. Por exemplo, o fibrato pode controlar os níveis de colesterol no soro do sangue pela diminuição dos triglicerídeos no soro por meio de produção hepática reduzida e maior eliminação de triglicerídeo pelos tecidos periféricos e aumento do HDL. Em contraste, a poliquitosamina pode blooquear a migração de colesterol e/ou de outros lipídeos taies como colestserial ésteres e triglicerídeos provenientes do trato intestinal para a corrente sangüínea e a reabsorção de ácidos da bílise proveniente do trato intestinal para a corrente sangüínea.

Uma outra vantagem da terapia combinada fornecida pela presente invenção é que ela é segura para ser usada devido à incidência muito baixa de efeitos colaterais ou de eventos adversos causados pela combinação da mesma. No presente caso, o fibrato é combinado com uma poliquitosamina que é um biopolímero que ocorre naturalmente que se sabe também ser útil para diminuir o colesterol no sangue. Como indicado anteriormente, a poliquitosamina é correntemente comercializada por Magistral como um suplemento dietético sob a marca Libracol® 5 (HEP 30) em cápsulas de gelatina de 800 ml.

Definições

Como usado neste caso, o termo "fibrato" refere-se a uma classe de ácidos carboxílicos anfipáticos. Eles são usados para uma faixa de distúrbios metabólicos principalmente hipercolesterolemia (colesterol alto), hiperlipidemia e são portanto, agentes hiperlipidêmicos.

Como usado neste caso, "quitina" refere-se a um polímero for-

mado principalmente de unidades de repetição de β {1-4) 2-acetamido-2-desóxi-D-glicose (ou N-acetilglucosamina). Nem cada unidade de quitina que ocorre naturalmente é acetilada, com aproximadamente 16% de desacetilação.

Como usado neste caso, "quitosan" refere-se à quitina que foi parcialmente ou completamente desacetildada. O quitosan é um polissacarídeos formado principalmente de unidades de repetição de β (1-4) 2-amino-2-desóxi-D-glicose (ou D-glucosamina). Pode ser conseguida desacetilação adicional da quitina pelo processamento da quitina. Os valores de desacetilação podem variar com as fontes de quitina e com os metodos de processamento.

Como usado neste caso, o termo "poliquitosamina" ou o termo "quitodextrina", refere-se a um polímero de quitosan que tem um peso molecular menor do que aproximadamente 650 kDa, preferivelmente em torno de 2 - 500 kDa, mais preferivelmente em torno de 15 - 200 kDa, ainda mais preferivelmente em torno de 20 - 100 kDa. Mais preferivelmente ainda em torno de 25 - 60 kDa e teoricamente, em torno de 30 - 50 kDa. Em uma modalidade, o peso molecular da poliquitosamina está em torno de 30 kDa e, em uma outra modalidade, o peso molecular está em torno de 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 ou 50 kDa. A poliquitosamina pode ser obtida pela limpeza de uma cadeia molecular mais pesada de quitosan. Preferivelmente, a poliquitosamina é altamente desacetilada, tal como acima de aproximadamaente 80% e mais preferivelmente acima de aproximadamaente 89%. Entende-se que a poliquitosamina neste caso também abranja um sal de quitosan formado partindo de qualquer molécula de quitosan associada a um ânion carregado negativamenete. Foi usada uma série de ânions para aquelea finalidade. Por exemplo, ânions derivados de ácidos inorgânicos tais como ácido sulfúrico (sulfato), ácido fosfórico (fosfato), ácido clorídrico (cloreto) e ácidos orgânicos tais como ácido málico (malato), ácido tartárico (tartarato), ácido cítrico (citrato), ácido succínico (succinato) e ácido láctico (lactato), quitina, quitosan e derivados dos mesmos.

Como usado neste caso, o termo "terapia combinada" refere-se

à administração de dois ou mais agentes terapêuticos para tratar uma condição hiperlipidêmica, por exemplo arteriosclerose e hipercolesterolemia. Tal administração abrange a co-administração destes agentes terapêuticos de uma maneira substancialmente simultânea, tal como em uma única capsula que tenha uma razão fixa de ingredients ativos ou em forma múltipla, separada de dosagens para cada tipo de agente terapêutico e em uma maneira seqüencial ou alternada. Em cada caso, o regime de tratamento irá fornecer efeitos benéficos da combinação de fármaco no tratamento de condição hiperlipidêmica.

Como usado neste caso, entende-se por "nutracêuticos" como abrangendo qualquer alimento habitual que tenha componentes ou ingredientes adicionados para fornecer um benefício específico médico ou fisiológico sem ser um efeito puramente nutricional. Também é entendido incluir alimentos funcionais, suplementos dietéticos e produtos vendidos no balcão sem uma prescrição.

Como usado neste caso, entende-se por "alimentos funcionais" os que abrangem qualquer alimento consumido como parte de uma dieta habitual que é similar em aparência ou pode ser, um alimento convencional e é demonstrado que têm benefícios fisiologicos e/ou reduzem o risco de doença crônica além das funções nutricionais básicas.

A expressão "terapeuticamente eficaz" pretende qualificar a quantidade do princípio ativo na terapia combinada que irá atingir o objetivo ou reduzir ou eliminar a condição hiperlipidêmica.

A expressão "composto terapêutico" refere-se a um composto útil na profilaxia ou no tratamento de uma condição hiperlipidêmica, tal como, porém não limitado a, arteriosclerose, hipercolesterolemia, cardiopatia coronariana e doença cardiovascular.

A expressão "farmaceuticamente eficaz" pretende qualificar a quantidade do ingrediente que irá atingir o objetivo pretendido pela composição farmacêutica.

A expressão "mecanismo duplo de diminuição do colesterol" significa a diminuição do colesterol total no sangue através de dois modos de

ação fisiológicos distintos.

Poliquitosamina

A poliquitosamina refere-se a um polímeero de quitosan que tem um peso molecular menor do que aproximadamente 650 kDa, preferivelmente em torno de 2-500 kDa, mais preferivelmente em torno de 15-200 kDa, ainda mais preferivelmente em torno de 20-100 kDa, mais preferivelmente ainda em torno de 25-60 kDa e de maneira ideal em torno de 30-50 kDa.

O quitosan é um biopolímero que ocorre naturalmente que também pode ser obtido por desacetilação parcial ou completa da quitina que é o principal componente do exoesqueleto de moluscos e de insetos. O quitosan é, portanto, um polímero linear composto de monômeros de N-acetil-2-amino-β- *D*-glicose e 2-amino-β-*D*-glicose. A presença dos grupos amino primários das unidades de 2- amino-β-*D*-glicose (*D*-glucosamina) confere ao quitosan o seu caráter policatiônico (carregado positivamente) que é neutralizado por ânions anexos carregados negativamente. Foi usada uma série de ânions para aquela finalidade. Por exemplo, os ânions derivados de ácidos inorgânicos tais como ácido sulfúrico (sulfato), ácido fosfórico (fosfato), ácido clorídrico (cloreto) e uma mistura dos mesmos e ácidos orgânicos tais como ácido málico (malato), ácido tartárico (tartarato), ácido cítrico (citrato), ácido láctico (lactato), ácido acético (acetato), ácido fórmico (formiato), ácido glicólico (glicolato), ácido oxálico, ácido succínico, ácido ascórbico, ácido maléico, ácido acrílico, ácido glucônico, ácido glutâmico, ácido propiônico e uma mistura dos mesmos foi relatada como sais de quitosan.

Embora exista muitos processos de extração da quitina das carcaças de crustáceos, os princípios da extração de quitina são relativemente simples. Em um certo tratamento, as proteínas são removidas em uma solução diluída de hidróxido de sódio (tal como em torno de 1% - 10%) a alta temperatura (tal como torno de 85 ºC – 100 ºC). As carcaças são então desmineralizadas para remover o carbonato de cálcio. Isto pode ser feito pelo tratamento em uma solução diluída de ácido clorídrico (1% - 10%) à temperatura ambiente. Dependendo da gravidade destes tratamentos tais como da temperatura, da duração, da concentração das substâncias químí-

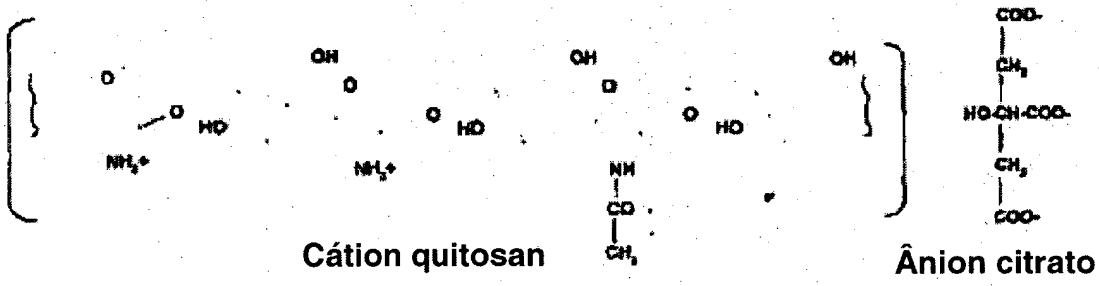
cas, da concentração e do tamanho das carcaças moídas, as características físico-químicas da quitina extraída podem variar. Por exemplo, três características da quitina, tais como o grau de polimerização, de acetilação e da pureza, podem ser afetadas. A carcaça também contém lipídeos e pigmentos. Portanto, às vezes é necessária uma etapa de descoloração para obter uma quitina branca. Isto pode ser feito pondo de molho em solventes orgânicos ou em uma solução muito diluída de hipoclorito de sódio. De novo, estes tratamentos podem influenciar as características da molécula de quitina.

A quitina pode ser desacetilada parcialmente ou totalmente. Um tal polímero desacetilado é denominado quitosan. Os compostos de quitosan em uma faixa de até e excedendo um peso molecular de 1×10^6 são derivos comercialmente da quitina.

Na natureza, o quitosan está presente nas paredes das células de Zygomycetes, um grupo de fungos fitopatogênicos. Devido ao seu teor significativo de grupos amino livres, o quitosan tem um caráter acentuadamente catiônico e tem uma carga positiva na maioria dos pHs. A Patente Canadense 2.085.292 divulga a hidrólise de quitosan, cuja descrição é aqui incorporada como referência.

A poliquitosamina pode ser produzida pelo processo descrito na Patente Canadense 2.085.292 e recuperado da solução usando o processo descrito na WO 2005/066213-A1 em que o quitosan é separado da solução por adição de sal ("salting-out") para esta finalidade tal como, porém, não limitado a sulfatos, fosfatos, citratos, nitratos, malatos, tartaratos, succinatos, propionatos, lactatos e bifosfatos. Mais preferivelmente, este sais para separação de substâncias em solução podem ser selecionados do grupo que consiste em: sulfato de amônio ou de sódio; fosfatos de sódio ou de potássio; citrato de sódio ou de potássio; tartarato de sódio; malato de sódio; nitrato de sódio; lactato de sódio; malonato de sódio; succinato de sódio; acetato de sódio; propionato de sódio. Assim, a presente invenção inclui qualquer derivado de quitosan obtido por qualquer um dos sais mencionados acima.

Como um exemplo, o sal citrato de quitosan pode ser ilustrado como a seguir:



Cátion quitosan **Ânion citrato**

Poliquitosamina.

Em um mecanismo de ação, a poliquitosamina, em particular o quitosan, pode conter grupos amina livres que podem se ligar eles mesmos a lipídeos, tal como colesterol, por meio de ligações iônicas enquanto estão no trato intestinal, formando um complexo não dissociável que é eventualmente excretado. A poliquitosamina portanto pode evitar que os lipídeos, tal como o colesterol, entrem na corrente sangüínea e aumentem o teor total de colesterol. Além disso, em reação, o fígado elimina mais colesterol pela utilização de ácidos biliares. Portanto, há eliminação tanto do colesterol do alimento como dos ácidos biliares ricos em colesterol.

Peso Molecular

A poliquitosamina tem muitas aplicações potenciais dependendo de peso molecular. Uma poliquitosamina de alto peso molecular médio está em torno de 650 kDa. Algumas aplicações são típicas de poliquitosamina de peso molecular médio ou baixo, na faixa tipicamente de em torno de 2 - 500 kDa. Estas aplicações incluem o seu uso como um agente antifungal; um revestimento para semente para melhorar o rendimento da plantação; um agente de provocação de reações antipatogênicas naturais em vegetais; um agente hipocolesterolêmico em animais; um acelerador de bactérias do ácido láctico em reprodução e um agente de retenção de umidade para loções, tônicos capilares e outros cosméticos.

O peso molecular da poliquitosamina é um aspecto que é particular para uma certa aplicação. O peso molecular da quitina native foi registrqado como sendo tão alto quanto muitos milhões de Dáltons. No entanto, o tratamento químico tende a provocar a diminuição do peso molecular da poliquitosamina, na faixa de desde 100 kDa até 1500 kDa. O tratamento adicional da poliquitosamina pode provocar a diminuição do peso molecular

ainda mais. O baixo peso molecular podia ser produzido de diferentes maneiras inclusive por métodos enzimáticos ou químicos. Quando a cadeia se torna mais curta, a poliquitosamina pode ser dissolvida diretamente em água sem a necessidade de um ácido. Isto é particularmente útil para aplicações específicas, tal como em cosmética ou em medicina. O peso molecular da poliquitosamina pode ser medido por métodos analíticos, tais como cromatografia por permeação em gel, difusão de luz ou viscosimetria. Por causa da simplicidade, a viscosimetria é o método mais comumente usado.

Em uma modalidade, o peso molecular de uma poliquitosamina está em torno de 30 kDa e, em uma outra modalidade, o peso molecular está em torno de 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45. 46, 47, 48, 49 ou 50 kDa. A poliquitosamina pode ser obtida por clivagem da cadeia molecular mais pesada de quitosan.

Desacetilação

A quitina pode ser parcialmente ou totalmente desacetilada. A quitina que ocorre naturalmente é acetilada, com aproximadamente 16% de desacetilação. O quitosan refere-se à quitina que foi parcialmente ou totalmente desacetilado. O quitosan é um polissacarídeo formado principalmene de unidades de repetição de β (1-4) 2-amino-2-desóxi-D-glicose (ou D-glucosamina).

A desacetilação adicional da quitina pode ser conseguida pelo processamento da quitina. Os valores de desacetilação podem variar com as fontes de quitina e com os métodos de processamento.

Como o quitosan é obtido pela desacetilação da quitina, o termo grau de desacetilação (DAC) pode ser usado para caracterizar o quitosan. Este valor fornece a proporção de unidades monoméricas das quais foram removidos os grupos acetílicos, indicando a proporção de grupos amino livres (reativos depois da dissolução em ácido fraco) no polímero. O DAC podia variar desde aproximadamente 70% até em torno de 100%, dependendo do método de fabricação usado. Este parâmetro indica a carga catiônica da molécula depois da dissolução em um ácido fraco. Há muitos métodos de medida de DAC, tais como espectroscopia UV e infravermelha, titulação áci-

do-base, ressonância magnética nuclear, absorção de corante e similares. Como não há métodos padronizados oficiais, os números tendem a ser diferentes por métodos diferentes. Em um produto de alto valor, a RMN pode fornecer um número preciso de DAC.No entanto, a titulação ou a absorção de corante pode servir como um método rápido e conveniente e fornecer resultados similares como RMN.

A desacetilação da quitina que fornece quitosan pode ser obtida por vários métodos. O método mais usado é o de tratamento alcalino (Horowitz, S. T. e outros, 1957). Com este métdodo, pode-se atingir em torno de 80% de desacetilação sem uma diminuição significativa do peso molecular. Não pode ser obtida uma desacetilação mais intensa por este método sem uma diminuição descontrolada simultânea do grau de polimerização. Um método mais promissor é a desacetilação por um tratamento termo-mecano-químico (Pelletier e outros, 1990). Este método permite um controle mais cuidadoso das várias características do produto final (grau médio de polimerização e de desacetilação). Finalmente, um terceiro método (Domard e Rinaudo, 1983) permite a obtenção de um produto totalmente desacetilado.

Em um certo protocolo de desacetilação, quando a quitina for aquecida em uma solução básica, tal como uma solução concentrada de hidróxido de sódio (tal como em torno de 40%) a uma alta temperatura (tal como em torno de 90 ºC – 12 0 ºC), o quitosan é formado por desacetilação. Este tratamento pode remover o grupamento acetílico sobre os radicais amina a um produto (quitosan) que podia ser dissolvido. Diz-se que pelo menos 65% dos grupos acetílicos deviam ser removidos em cada quitina monomérica para obter a capacidade de serem postos em solução. O grau de desacetilação irá variar de acordo com as condições de tratamento, tais como a duração, a temperatura e a concentração da solução básica.

Nas modalidades preferidas, a poliquitosamina tem uma desacetilação mais alta do que em torno de 80%. Preferivelmente, a poliquitosamina tem uma desacetilação mais alta do que em torno de 89%. Mais preferivelmente, a poliquitosamina tem uma desacetilação mais alta do que em torno de 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100%. Em uma poliqui-

tosamina que foi desacetilada em torno de 100%, a vantagem é que a poliquitosamina forma uma composição relativamente homogênea.

De acordo com a presente invenção, a poliquitosamina tem um peso molecular de aproximadamente 30 kDa e está pelo menos 80% desacetilada. Em uma modalidade preferida, a poliquitosamina has a peso molecular de aproximadamente 30 kDa e está pelo menos 93% desacetilada e é comercializada sob a marca registrada Libracol® no Canada.

Fibrato

Os fibratos são uma classe de ácidos carboxílicos anfipáticos. As suas principais ações são diminuir os triglicerídeos no soro e aumentar o HDL. Eles agem pela ativação de receptres ativados por peroxissomo proliferadores (PPAR) α que estão envolvidos na regulagem de alguns genes envolvidos no metabolismo dos lipídeos. Os fibratos também são eficazes para reduzir a circulação da concentração de LDL denso pequeno. Em uma modalidade da presente invenção, o fibrato é selecionado do grupo que consiste em ciprofibrato; gemfibrizil; benzafibrato e fenofibrato. Preferivelmente, o fenofibrato é usado na terapia combinada da presente invenção.

Sinergia

Sinergia ou Sinergismo, mais freqüentemente

Refere-se ao fenômeno de duas ou mais influências isoladas ou agentes que agem em comum para criar um efeito que é maior do que a soma dos efeitos que cada um é capaz de criar independentemente.

Alertas de efeitos colaterais provenientes do uso de fibrato incluem em debilitação renal, debilitação hepática grave, hipoalbuminemia, cirrose biliar primária, doença da vesícula biliar e síndrome nefrótica. Alguns destes efeitos são observados quando o fibrato é ingerido em doses regulares de pelo menos em torno de 1200 mg por dia.

Conseqüentemente, uma vantagem da utilização de sinergia do fármaco é a capacidade de usar uma quantidade reduzida de fibrato para o mesmo resultado como na monoterapia com fibrato, resultando assim, em menos efeitos colaterais.

Prevenção e Tratamento de Condições

As modalidades preferidas podem ser usdas para prevenir, dar alívio ou melhorar uma condição de doença que tenha a doença hiperlipidemia como um elemento de uma doença, tal como arteriosclerose ou cardiopatia coronariana ou para proteger contra ou tratar ainda altos níveis de doençacolesterol no plasma ou no sangue com os compostos e/ou as composições das modalidades preferidas. A hiperlipidemia é um aumento de lipídeos (gorduras) na corrente sangüínea. Estes lipídeos incluem colesterol, ésteres de colesterol (compostos), fosfolipídeos, triglicerídeos e ácidos graços. Estes lipídeos são transportados no sangue como parte de grandes moléculas denominadas lipoproteínas.

Eventos adversos de hiperlipidemia incluem arteriosclerose e cardiopatia coronariana. A arteriosclerose é uma doença caracterizada pela deposição de lipídeos, inclusive de colesterol, na parede do vaso arteriano, resultendo em um estreitamenteo das passagens do vaso e endurecendo definitivamente o sistema vascular. A causa principal da doença cardiopatia coronariana (CHD) é a arteriosclerose. A CHD ocorre quando as artérias que fornecem sangue para o músculo do coração (artérias coronarianas) se tornam endurecidas e estreitas. Como um resultado da CHD, podia haver angina ou ataque do coração. Com o passar do tempo, a CHD pode enfraquecer o seu músculo do coração e contribuir para a insuficiência cardíaca ou arritmias.

A hipercolesterolemia também está ligada à doença cardiovascular. A doença cardiovascular refere-se a doenças do coração e a doenças do sistema de vasos sangüíneos (artérias, capilares, veias) dentro do corpo de uma pessoa, tais como cérebro, pernas e pulmões. As doenças cardiovasculares incluem, porém não estão limitadas a, cardiopatia coronariana, doença vascular periférica e derrame.

Conseqüentemente, uma modalidade da presente invenção refere-se ao uso da terapia combinada de poliquitosamina e fibrato para diminuir o colesterol no sangue em um mamífero. Preferivelmente, o mamífero é um ser humano.

Conseqüentemente, uma outra modalidade da presente invenção refere-se ao uso da terapia combinada de poliquitosamina e fibrato na prevenção ou no tratamento de hipertipidemia e das condições associadas com a hiperlipidemia, tais como hipercolesterolemia, arteriosclerose, cardiopatia coronariana e doença cardiovascular.

Devia ser entendido que a terapia combinada de poliquitosamina e fibrato como mencionado aqui antes pode estar na forma de uma composição farmacêutica de acordo com a presente invenção ou de qualquer outra composição que compreende a combinação de poliquitosamina e fibrato. No caso de tal composição, a natureza e a quantidade de poliquitosamina e de fibrato podem ser similares às especificadas na composição farmacêutica da presente invenção. Uma pessoa versada na técnica podia facilmente determinar a quantidade exata baseada na informação fornecida no presente pedido de patente.

Composições Farmacêuticas

Os compostos úteis nas modalidades preferidas podem ser apresentados com um veículo aceitável na forma de uma composição farmacêutica. O veículo é aceitável no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da composição e não é prejudicial para o receptor. O veículo pode ser um sólido ou um líquido ou ambos, e é preferivelmente formulado com o composto como uma composição para dose unitária, por exemplo, uma cápsula ou um comprimido, que pode conter desde aproximadamente 0,05% até em torno de 95% em peso do composto ativo. Exemplos de veículos adequados, diluentes e excipientes incluem, porém não estão limitados a, lactose, dextrose, sacarose, sorbitol, manitol, amidos, goma acácia, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de cálcio, celulose, carbonato de magnésio ou um fosfolipídeo com o qual o polímero pode formar uma micela. Outas substâncias farmacologicalmente ativas tambem podem estar presentes, inclusive outros compostos das modalidades preferidas. Por exemplo, pode ser usado mais do que um fibrato . As composições farmacêuticas das modalidades preferidas podem ser preparadas por qualquer uma das técnicas bem-conhecidas de farmácia, que compreende misturar os componentes.

Na prática dos métodos das modalidades preferidas, a administração do fibrato, em terapia combinada, pode ser realizada por via oral.

Para administração oral, os compostos usados na terapia combinada podem estar na forma, por exemplo, porém não limitada a, de um comprimido, de uma cápsula, de uma suspensão, de pós (por exemplo, para borrifação sobre alimentos) ou de um líquido. Outras modalidades incluem cápsulas de liberação controlada, comprimidos com revestimento entérico, cápsulas moles de gel e outras tecnologias de liberação controlada. Cápsulas, comprimidos, líquido ou pós e similares podem ser preparados por métodos convencionais bem-conhecidos na técnia. Os compostos são obtidos preferivelmente na forma de uma unidade de dosage que contém uma quantidade especificada do composto. Exemplos de unidades de dosagem são comprimidos ou cápsulas.

As composições farmacêuticas para uso nos métodos de tratamento das modalidades preferidas podem ser administradas na forma oral para os compostos da composição ou por administração parenteral, tal como intravenosa para o fibrato e administração oral da poliquitosamina. Por conveniência, é preferida a administração oral de ambas substâncias terapêuticas. A dosagem para administração oral pode ser um regime que necessite uma dose única diária ou uma dose única todo dia ou, doses múltiplas, espaçadas durante todo o dia.

Nutracêuticos

Os compostos úteis na presente invenção podem ser incorporados a um alimento funcional ou a um nutracêutico. Estes compostos podem ser apresentados na forma de agentes ativos tais como agentes para diminuir o colesterol. Como tal, estes compostos podem ser úteis na fabricação de nutracêuticos e/ou de alimentos funcionais úteis para evitar as condições associadas à hiperlipidemia.

Em uma modalidade preferida, a poliquitosamina e fibrato compostos são incorporados em alimentos funcionais que incluem, porém não estão limitados a: bebidas, que incluem, porém não estão limitadas a refrigerantes gasosos, água bebidas para esportes/energéticas, sucos em lata ou

em garrafas, sucos frescos e refrigerados, sucos congelados, bebidas de iogurte, vitaminas, chás e cafés; pães e grãos, que incluem, porém não estão limitados a cereais para o desjejum, pães, artigos assados, ingredientes para assar tais como farinha de trigo, pães congelados, pães secos e bolachas, massas; lanches, que incluem, porém não estão limitados a barras nutritivas, barras para perda de peso, barras energéticas/para esportes, barras de confeitos, batatas fritas, goma; alimentos embalados e preparados, que incluem, porém não estão limitados a alimentos congelados tais como pizzas e refeições, sopas em lata e secas, sobremesas inclusive biscoitos amanteigados; condimentos, que incluem, porém não estão limitados a cobertuas, pastas para espalhar, molhos; laticínios e laticínios alternativos, que incluem, porém não estão limitados a leite, queijos, manteiga, sorvetes, iogurtes, margarina e leite de soja.

Dosagens

Uma dose total diária de fibrato pode geralmente estar na faixa de desde aproximadamente 50 mg/dia até em torno de 1200 mg/dia em doses únicas ou divididas. Certas modalidades, em relação à dosage apropriada, são apresentadas na Tabela I.

Tabela I

FREQÜÊNCIA DE ADMINISTRAÇÃO	DOSAGEM POR ADMINISTRAÇÃO						
	HEP	Ciprofibrato	Fenofibrato	Fenofibrato (Lipidil micro)	Fenofibrato (Lipidil acima)	Gemfibrozil	Benzafibrato
Uma vez ao dia (1 a 3 cápsulas)	800 a 2,400 mg	50 a 100 mg	50 a 300 mg	70 a 300 mg	50 a 200 mg	500 a 1200 mg	200 a 400 mg
Por cápsula	200 a 80 mg	16 a 100 mg	16 a 300 mg	23 a 300 mg	16 a 200 mg	200 a 600 mg	60 a 400 mg
Duas vezes ao dia (1 a 2 cápsulas por dia)	400 a 1200 mg	25 a 50 mg	25 a 150 mg	35 a 150 mg	25 a 100 mg	300 a 600 mg	100 a 200 mg
Por cápsula	200 a 600 mg	12,5 a 50 mg	12,5 a 150 mg	18 a 150 mg	12,5 a 100 mg	150 a 600 mg	50 a 200 mg

No caso de sais de fibrato farmaceuticamente aceitáveis, os pesos indicados acima se referem ao peso do equivalente ácido ou do equivalente básico do composto terapêutico derivado do sal.

Para uma poliquitosamina, uma dose total diária de aproximadamente 400 mg até em torno de 4,8 gramas por dia e de preferência entre aproximadamente 800 mg e em torno de 2,4 gramas por dia geralmente podem ser apropriada. Em uma modalidade, a poliquitosamina é administrada em torno de 400 mg por dia. A poliquitosamina is preferivelmente ingerida três vezes ao dia. A poliquitosamina é preferivelmente ingerida com as refeições.

Certas Dosagens

Como usado neste caso, o termo "dose total diária" refere-se à quantidade de composição administrada a um indivíduo em um dia.

O termo "dose" refere-se à quantidade de composição administrada a um indivíduo de uma vez.

O termo "dose unitária" refere-se à quantidade de uma composição pré-embalada pelo fabricante ou pelo farmacêutico em quantidades padronizadas. Assim, por exemplo, a dose de ingredientes em um único comprimido ou em uma única cápsula seria considserada uma "dose unitária" simples se um ou mais comprimidos ou uma ou mais cápsulas forem ingeridos simultaneamente.

Em uma outra modalidade, a poliquitosamina é administrada com uma dose total diária de aproximadamente 600 mg até em torno de 2400 mg e um fibrato é administrado a uma dose total diária de aproximadamente 50 mg até em torno de 1200 mg. Preferivelmente, a dose total diária é administrada uma vez ao dia em torno de 1 até em torno de 3 doses unitárias, preferivelmente na forma de cápsula. Conseqüentemente, cada dose unitária pode conter em torno de 200 mg até em torno de 1200 mg de poliquitosamina. Além disso, cada dose unitária pode conter em torno de 16 mg até em torno de 600 mg de fibrato. Em uma modalidade, a dose total diária é administrada em duas doses unitárias administradas uma vez ao dia; a dose unitária contendo em torno de 600 mg de poliquitosamina e pelo menos em torno de 50 mg de fibrato. A dose é de preferência administrada com as refeições.

Em uma outra modalidade, a dose total diária é administrada em

duas doses por dia. Em cada dose, há uma poliquitosamina em uma quantidade de aproximadamente 200 mg até em torno de 1200 mg e um fibrato em uma quantidade de aproximadamente 50 mg até em torno de 40 mg. Preferivelmente, a dose total diária é administrada em duas doses por dia com aproximadamente 2 doses unitárias por dose. Conseqüentemente, cada dose unitária pode conter em torno de 200 mg até em torno de 600 mg de poliquitosamina. Além disso, cada dose unitária pode conter em torno de 25 mg até em torno de 600 mg de fibrato. Em uma modalidade, a dose unitária é administrada em uma cápsula administrada duas vezes ao dia; a dose unitária contendo em torno de 600 mg de poliquitosamina e em torno de 50 mg de fibrato. A dose é de preferência administrada com as refeições.

O regime de dosagem para tratar hiperlipidemia e condições associadas à hiperlipidemia e reduzir o colesterol no plasma com a terapia combinada e as composições farmacêuticas das modalidades preferidas é selecionado de acordo com uma variedade de fatores. Estes fatores incluem, porém não estão limitados a, o tipo, a idade, o peso, o sexo, a dieta e o estado de saúdo do paciente, a gravidade da doença, a via de administração, considerações farmacológicas, tais como a atividade, a eficiência, a farmacocinética e os perfís toxicológicos do composto em particular empregado, se for utilizado um sistema de aplicação de fármaco e se o composto for administrado como parte de uma combinação de fármacos. Assim, o regime de dosagem realmente empregado pode variar amplamente e portanto se desviar do regime de dosagem preferido apresentado acima.

O tratamento inicial de um paciente que sofre de uma condição hiperlipidêmica, tais como, porém não limitada a hipercolesterolemia, arteriosclerose, cardiopatia coronariana e doença cardiovascular, pode iniciar com as dosagens indicadas acima. O tratamento devia geralmente continuar quando necessário durante um período de várias semanas até vários meses ou anos até que a condição tenha sido controlada ou eliminada. Os pacientes submetidos a tratamento com os compostos ou com as composições aqui divulgadas podem monitorados rotineiramente, por exemplo, pela medida dos níveis no soro de LDL e de colesterol total por qualquer um dos mé-

todos bem-conhecidos na técnica, para determinar a eficiência da terapia combinada.

Kits

As modalidades preferidas também se referem a kits para aplicar convenientemente a terapia combinada. Estes kits conterão preferivelmente um grande número de doses diárias do fibrato e da poliquitosamina. As doses diárias são preferivelmente formas de dosagem separadas de cada medicamento. Também são fornecidas instruções para o paciente e/ou para o médico ou farmacêutico que realiza a aplicação. Os kits podem conter suprimentos para uma dada duração de tratamento tal como um mês.

Ampolas em embalagem com 7 dias de validade de tratamento, cada dia indicado (Segunda-feira, Terça-feira, Quarta-feira, Quinta-feira, Sexta-feira, Sábado, Domingo). Cada dia tem duas cápsulas ou dois comprimidos, um indicado para o "desjejum", o outro indicado para o "jantar". Há um total de 14 cápsulas por embalagem da ampola (2 fileiras e 7 colunas) e quatro ampolas em uma caixa – suficiente para um suprimento de quatro semanas (28 dias). Alternativamente, podia se apresentar uma única fileira para uma dosagem de uma vez ao dia (jantar apenas) ou três fileiras para dosagem três vezes ao dia (desjejum, almoço, jantar). De acordo com esta modalidade, o fibrato e a poliquitosamina estão contidos na mesma cápsula ou no mesmo comprimido.

De acordo com uma outra modalidade, o fibrato e a poliquitosamina estão em comprimidos ou em cápsulas separados, uma dose por dia de cada, para cada um de sete dias. Isto representaria 2 fileiras e 7 colunas por ampola, com 4 ampolas por caixa.

Os versados na técnica saberão ou serão capazes de confirmar, usando não mais do que experimentação de rotina, muitos equivalentes para as modalidades específicas da invenção aqui descritas. Pretende-se que estes e todos os outros equivalentes sejam abrangidos pelas reivindicações a seguir.

Embora a presente invenção tenha sido explicada aqui antes por meio de uma modalidade preferida da mesma, devia ser ressaltado que

quaisquer modificações para esta modalidade preferida dentro do âmbito das reivindicações anexas não é considerada para alterar ou variar a natureza e o âmbito da presente invenção.

Exemplo 1

SUMÁRIO DA EXPERIÊNCIA

Nome do Produto Estudado

HEP-40® (40 kDa, poliquitosamina, 93% desacetilado)

Título da Experiência

Um estudo piloto aleatório, controlado com placebo, duplamente às cegas de 12 semanas, que avalia a eficiência de HEP-40™ co-administrado com um fibrato em pacientes com hipercolesterolemia persistente enquanto em monoterapia com fibrato.

Experiência Considerada Início e Duração

Tratamento 12 semanas.

Hipóteses

Primária:

Em pacientes com hipercolesterolemia persistente definida como o LDL-C alvo acima durante monoterapia com fibrato, um período de 12 semanas de 800 mg duas vezes ao dia de HEP-40™ co-administrado com o fibrato corrente irá produzir uma redução significativamente mais alta na circulação de LDL-C do soro quando comparado com o placebo.

Secundária:

I.Em pacientes com hipercolesterolemia persistente definida como o LDL-C alvo acima durante monoterapia com fibrato, um período de 12 semanas de 800 mg duas vezes ao dia de HEP-40™ co-administrado com o fibrato corrente irá produzir reduções significativamente mais altas nos seguintes parâmetros de lipídeo quando comparados com o placebo:

- Triglicerídeos
- Colesterol total
- Proteína C-Reativa

II. Em pacientes com hipercolesterolemia persistente definida como o LDL-C alvo acima durante monoterapia com fibrato, um período de

12 semanas de 800 mg duas vezes ao dia de HEP-40® co-administrado com o fibrato corrente será bem tolerado e seguro.

Objetivo Principal

Em pacientes com hipercolesterolemia persistente definida como o LDL-C alvo recomendado acima durante monoterapia com fibrato.

Para comparar a eficiência de um período de 12 semanas de 800 mg duas vezes ao dia de HEP-40® versus placebo co-administrado com o fibrato corrente na redução da circulação de LDL-C do soro.

Objetivos Secundários

Em pacientes com hipercolesterolemia persistente definida como o LDL-C alvo recomendado acima durante monoterapia com fibrato.

I.Para comparar a eficiência de 800 mg de HEP-40™ duas vezes ao dia versus placebo co-administrado com o fibrato corrente a uma dose inalterada na redução dos seguintes parâmetros de lipídeo:

- Triglicerídeos
- Colesterol total
- Proteína C-Reativa

II. Para avaliar a segurança e a tolerabilidade de um período de 12 semanas de 800 mg duas vezes ao dia de HEP-40® co-administrado com o fibrato corrente.

Fase Clínica

Fase IV Estudo Piloto

Projeto da Experiência

Experiência duplamente às cegas, controlada por placebo, randomizada

Serão alistados pacientes com hipercolesterolemia persistente, definida como níveis de LDL-C acima do alvo recomendado durante monoterapia com fibrato.

Os pacientes devem estar em terapia com fibrato durante mais de 4 semanas porém menos do que 6 meses.

Os pacientes serão randomizados em uma razão de 1;1 para serem tratados com:

- HEP-40 a 800 mg de HEP-40 duas vezes ao dia com seu fibrato corrente durante 12 semanas *(HEP-40)*

- placebo co-administrado duas vezes ao dia com seu fibrato corrente durante 12 semanas *(PLACEBO)*

Número de Pacientes a Serem Incluídos

Pelo menos 20 pacientes serão alisatos e randomizados

São necessários pelo menos 14 pacientes avaliáveis.

Formulação, Via de Administração & Dosagem

O tratamento com fibrato irá continuar como para antes do início do estudo. O fármaco para o estudo (HEP-40 ou placebo) será administrado oralmente durante as refeiçoes. O placebo e a HEP-40 serão similares em formulação, aparência e sabor.

Duração do Tratamento

12 semanas de HEP-40® ou de placebo co-administrados com a dose de fibrato corrente.

REIVINDICAÇÕES

1. Forma de dosagem farmacêutica que compreende em combinação

a) uma quantidade farmaceuticamente eficaz de fibrato;

b) uma quantidade farmaceuticamente eficaz de poliquitosamina e opcionalmente

c) um veículo farmaceuticamente aceitável.

2. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 1, em que a poliquitosamina tem um peso molecular na faixa de desde aproximadamente 30 kDa até aproximadamente 50 kDa.

3. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que a poliquitosamina tem um grau de desacetilação na faixa de desde aproximadamente 80% até aproximadamente 100%.

4. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 3, em que a poliquitosamina tem um peso molecular de desde aproximadamente 30 kDa e um grau de desacetilação de aproximadamente 89%.

5. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 4, em que a poliquitosamina é o Libracol®.

6. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 3, em que a poliquitosamina tem um peso molecular de desde aproximadamente 40 kDa e um grau de desacetilação 5 de pelo menos 80%.

7. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, em que o fibrato é fenofibrato.

8. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7. em que ela compreende pelo menos aproximadamente 25 mg de fibrato por forma de dosagem por dia.

9. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, em que ela compreende pelo menos 400 mg de poliquitosamina por forma de dosagem por dia.

10. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, para a prevenção ou o tratamento de hiperlipidemia e de condição associada à hiperlipidemia.

11. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 10, em que a condição associada à hiperlipidemia é selecionada do grupo que consiste em hipercolesterolemia, arteriosclerose, cardiopatia coronariana e doença cardiovascular.

12. Composição farmacêutica útil na prevenção ou no tratamento de condição associada à hiperlipidemia e à hipercolesterolemia, a composição farmacêutica compreendendo pelo menos:

- uma quantidade farmaceuticamente eficaz de fibrato;
- uma quantidade farmaceuticamente eficaz de poliquitosamina e
- um veículo farmaceuticamente aceitável.

13. Composição de acordo com a reivindicação 12, em que a poliquitosamina tem um peso molecular na faixa de desde aproximadamente 30 JcDa até aproximadamente 50 kDa.

14. Composição de acordo com a reivindicação 12 ou 13, em que a poliquitosamina tem um grau de desacetilação na faixa de desde aproximadamente 80% até aproximadamente 100%.

15. Composição de acordo com a reivindicação 14, em que a poliquitosamina tem um peso molecular de aproximadamente 30 kDa e um grau de desacetilação de aproximadamente 89%.

16. Composição de acordo com a reivindicação 14, em que a poliquitosamina tem um peso molecular de aproximadamente 40 kDa e um grau de desacetilação de pelo menos 80%.

17. Composição de acordo com a reivindicação 15, em que a poliquitosamina é o Libracol®.

18. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 17, em que o fibrato é fenofibrato.

19. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 18, em que a quantidade farmaceuticamente eficaz de fibrato é de pelo menos aproximadamente 25 mg.

20. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 19, em que a quantidade farmaceuticamente eficaz de poliquitosamina é de pelo menos 400 mg.

21. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 20, para a prevenção ou o tratamento de hiperlipidemia e de condição associada à hiperlipidemia.

22. Composição de acordo com a reivindicação 21 , em que a condição associada à hiperlipidemia é selecionada do grupo que consiste em hipercolesterolemia, arteriosclerose, cardiopatia coronariana e doença cardiovascular.

23. Processo para a prevenção ou o tratamento de hiperlipidemia em um mamífero que compreende administrar ao dito mamífero uma quantidade eficaz da forma de dosagem como definida na reivindicação 1 ou da composição como definida na reivindicação 12.

24. Processo de acordo com a reivindicação 23, em que a quantidade de fibrato administrada ao mamífero é de pelo menos aproximadamente 50 mg por dia.

25. Processo de acordo com a reivindicação 23 ou 24, em que a quantidade de poliquitosamina administrada ao mamífero é de pelo menos 600 mg por dia.

26. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 23 a 25 em que o mamífero é um ser humano.

27. Processo para reduzir o colesterol no sangue de um colesterol in a mamífero, em que o dito processo compreende a etapa de administração ao dito mamífero de uma quantidade eficaz da forma de dosagem como definida na reivindicação 1 ou da composição com definida na reivindicação 12.

28. Processo de acordo com a reivindicação 27 em que a quantidade de fibrato administrada ao mamífero é de pelo menos 50 mg por dia.

29. Processo de acordo com a reivindicação 27 ou 28 em que a quantidade de poliquitosamina administrada ao mamífero é de pelo menos 600 mg por dia.

30. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 27 a 29 em que o mamífero é um ser humano.

31. Alimento funcional que compreende uma quantidade eficaz

de poliquitosamina e uma quantidade eficaz de fibrato.

32. Alimento funcional de acordo com a reivindicação 31 selecionado do grupo que consiste em bebidas, pães, grãos, lanches, alimentos preparados e embalados, condimentos e laticínios e laticínios alternativos.

33. Alimento funcional de acordo com a reivindicação 31 ou 32, em que a poliquitosamina tem um peso molecular na faixa de desde aproximadamente 30 kDa até aproximadamente 50 kDa.

34. Alimento funcional de acordo com qualquer uma das reivindicações 31 a 33, em que a poliquitosamina tem um grau de desacetilação na faixa de desde aproximadamente 80% até 100%.

35. Alimento funcional de acordo com qualquer uma das reivindicações 31 a 34, em que a poliquitosamina tem um peso molecular de desde aproximadamente 30 kDa e um grau de desacetilação de desde aproximadamente 89%.

36. Alimento funcional de acordo com a reivindicação 35, em que a poliquitosamina é o Ubracol®.

37. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 31 a 36, em que o fibrato é fenofibrato.

38. Alimento funcional de acordo com qualquer uma das reivindicações 31 a 37, em que ele compreende pelo menos aproximadamente 25 mg de fibrato.

39. Alimento funcional de acordo com a reivindicação 38, em que ele compreende pelo menos 400 mg de poliquitosamina.

40. Kit para a profilaxia ou para o tratamento de hiperlipidemia em um mamífero, o kit que compreende um grande número de doses diárias de forma de dosagens de um fibrato e de uma poliquitosamina juntamente com instruções para regime de tratamento.

41. Kit de acordo com a reivindicação 40, em que a dose diária de fibrato é de pelo menos 50 mg por dia.

42. Kit de acordo com a reivindicação 41, em que a dose diária de poliquitosamina é de pelo menos 600 mg por dia.

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMBINAÇÃO DE POLIQUITOSAMINA E FIBRATO PARA A PREVENÇÃO E O TRATAMENTO DE HIPERLIPIDEMIA".**

A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas que compreendem um fibrato (por exemplo, ciprofibrato, gemfibrozil, benzafibrato e fenofibrato) e uma poliquitosamina (por exemplo,quitosan) que têm pesos moleculares menores do que 650 KDa e graus de deacetilação de desde 70% até 100%. Também são divulgados usos das ditas composições para o tratamento de hiperlipidemia e condições associadas (por exemplo,. hipercolesterolemia, arteriosclerose, cardiopatia coronariana e doença cardiovascular) ou como alimentos funcionais.