



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

(11) PI 0314666-9 B1

(22) Data do Depósito: 11/07/2003

(45) Data de Concessão: 29/12/2015
(RPI 2347)



(54) Título: COMPOSIÇÃO NUTRICIONAL OU TERAPÊUTICA UTILIZÁVEL PARA O TRATAMENTO DE MAMÍFEROS PARA AUMENTAR A ATIVIDADE IMUNE

(51) Int.Cl.: A61K 31/095; A61K 33/04; A61K 31/197; A61K 31/198; A61P 37/00

(30) Prioridade Unionista: 23/09/2002 US 10/252,957

(73) Titular(es): ALBERT CRUM

(72) Inventor(es): ALBERT CRUM

“COMPOSIÇÃO NUTRICIONAL OU TERAPÊUTICA UTILIZÁVEL
PARA O TRATAMENTO DE MAMÍFEROS PARA AUMENTAR A
ATIVIDADE IMUNE”

CAMPO DA INVENÇÃO

5 Esta invenção refere-se a composições nutricionais ou
terapêuticas utilizáveis para o tratamento de mamíferos para aumentar seu
teor corporal de glutathione acima de um nível de pré-tratamento de modo a
melhorar a atividade imune do mamífero tratado. Mais especificamente,
refere-se a composições contendo um composto de selênio junto com um
10 precursor de glutathione que é uma mistura de ácido glutâmico, cistina e
glicina.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Glutathione é um tripeptídeo e um agente redutor principal no
corpo dos mamíferos. Sua estrutura química é:



15 Ou mais simplesmente

GLU-CYS-GLY

Seu nome químico é glutamyl-cysteinyl-glycine.

Como muitos outros peptídeos pequenos no corpo dos
mamíferos, ela não é sintetizada por procedimentos envolvendo DNA, RNA e
ribossomas. Ao contrário, é sintetizada a partir de aminoácidos disponíveis no
20 corpo por procedimentos usando enzimas e outros componentes do corpo
como adenosina trifosfato como uma fonte de energia.

Reconhece-se geralmente que muitos processos de doença são
atribuídos à presença de níveis elevados de radicais livres, espécies de
oxigênio reativo (ROS) e espécies de nitrogênio reativo (RNS), como

superóxido, peróxido de hidrogênio, oxigênio singlete, peroxinitrito, radicais hidroxila, ácido hipocloroso (e outros ácidos hipohalosos) e óxido nítrico.

As células de mamíferos tem numerosos mecanismos para eliminar estes radicais livres danificadores e espécies reativas. Um tal mecanismo inclui o sistema glutathione, que desempenha um papel principal na destruição direta de compostos de oxigênio reativo e também desempenha um papel na defesa do corpo contra infecção.

Sabe-se que níveis insuficientes de glutathione podem resultar no início de numerosas doenças. As doenças de envelhecimento parecem estar associadas com uma queda nos níveis de glutathione. Além disso, porque não se tem evidência de transporte de glutathione em células, a glutathione deve ser produzida intra-celularmente.

Uma das contribuições mais importantes de glutathione para a saúde dos mamíferos é sua participação no funcionamento apropriado do sistema imune para responde a infecção ou outros tipos de trauma. Sabe-se que o enfraquecimento do sistema imune causado por infecção ou outros traumas ocorre concorrentemente com depleção de glutathione nos tecidos do corpo. Sabe-se, também, que este enfraquecimento pode ser revertido por abastecimento do suprimento de glutathione. Acredita-se que glutathione obtém seus efeitos salutareos por proteção de células imunes contra os ataques de agentes oxidantes e radicais livres.

Existe a necessidade de composições e métodos para auxiliar na eliminação de dano de radicais livres e espécies de oxigênio e nitrogênio reativas. Um mecanismo possível para obter isto pode ser através da melhora dos níveis de glutathione em pacientes usando precursores para síntese de glutathione.

Existem algumas questões quanto ao fato da glutathione oralmente ingerida ser disponível para melhorar o sistema imune. Porque ela é um tri-peptídeo, a sabedora convencional sugere que poderia ser hidrolisada

no sistema intestinal para liberar os aminoácidos livres. Mesmo se algum do tri-peptídeo chegar intacto na parede gastrointestinal, é questionável se ele pode ser absorvido como tal na célula individual, em vez de ser sintetizado intracelularmente. Alguns especialistas são de opinião de que a glutathione resiste à hidrólise quando tomada oralmente. Em qualquer caso, é geralmente sabido que um aumento nas concentrações celulares e de tecido de glutathione facilita a resistência aos agentes infectivos por melhora do sistema imune.

A membrana da mucosa é a membrana que forra as passagens do corpo que se comunicam diretamente ou indiretamente com o exterior. Para fins da invenção, as partes importantes da membrana da mucosa são as porções que formam a passagem oral, o nariz, o ânus e a vagina, porque as composições são destinadas para uma liberação sublingual, bucal, nasal, anal e/ou vaginal. A liberação oral por vias sublingual ou bucal é mais preferida devido à sua conveniência. Esta liberação pode ser, por exemplo, na forma de pílulas, pastilhas, e comprimidos que podem ficar retidos na boca até dissolverem. Em casos raros, a liberação parenteral pode ser usada, mas isto não é normalmente necessário.

BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Os componentes essenciais das composições desta invenção são:

1. um precursor de selênio junto com
2. ácido glutâmico, cistina e glicina.

Os componentes separados servem como precursores para a formação metabólica de glutathione após terem sido transportados através da membrana da mucosa.

As composições podem ser usadas sozinhas mas, normalmente elas serão empregadas em associação com um ou mais veículos farmacologicamente aceitáveis, não tóxicos, apropriados para o método de administração.

As composições serão usadas para aumentar a formação de glutathione e assim melhorar a atividade imune de um mamífero em necessidade deste tratamento. O efeito do tratamento é tal que após o tratamento, o mamífero será mais resistente a infecção microbiana ou outro trauma que afete adversamente a atividade imune do que antes deste tratamento.

Devido à sua capacidade de aumentar a produção de glutathione, as composições são utilizáveis para tratar uma ampla variedade de doenças associadas com a presença de radical livre em excesso ou espécies de oxigênio ou nitrogênio reativas. Estas incluem, por exemplo câncer, mal de Alzheimer, arteriosclerose, artrite reumatóide, e outras doenças autoimunes, caquexia, doença de artéria coronária, síndrome de fadiga crônica, AIDs e outros como será evidente para os versados na arte.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

De acordo com a presente invenção, as composições descritas e reivindicadas aqui irão conter componentes apropriados para a produção anabólica de glutathione uma vez que eles foram transportados através da membrana da mucosa. Como atualmente concebido, os precursores de glutathione são ácido glutâmico, cistina e glicina.

Será notado pelo versado na arte que os componentes propostos são anfotéricos e assim podem ser empregados como sais de metal não tóxicos ou sais de adição de ácido. Tipicamente, os sais são sais de metal alcalino ou alcalino-terroso, preferivelmente sais de sódio, potássio ou cálcio. Os sais de adição de ácido apropriados incluem sais de ácido clorídrico, fosfórico e cítrico.

Os aminoácidos também podem ser empregados na forma de alguns de seus derivados incluindo ésteres e anidridos que antes ou após transporte através da membrana mucosa serão modificados na forma em que eles serão unidos juntos para formar glutathione.

O exposto acima será prontamente notado pelo versado na arte. Consequentemente, quando os termos ácido glutâmico, cistina, glicina são empregados, tanto no relatório como nas reivindicações, eles serão entendidos para significar não apenas os próprios produtos, mas também os derivados que podem ser convertidos em uma unidade da molécula de glutathione.

O aminoácido contendo enxofre nas composições desta invenção é cistina. A porção de aminoácido contendo enxofre em glutathione é cisteína. A última contém um grupo sulfidril. Na molécula anterior, duas moléculas de cistina são unidas via uma ligação dissulfeto.

No entanto, não é possível usar cisteína em composições para mamíferos porque é um pouco tóxica. Consequentemente, nas composições desta invenção, cistina é usada. Quando da clivagem redutiva da ponte dissulfeto, duas moléculas de cisteína são formadas. Assim, cada molécula de cistina é capaz de formar duas moléculas, de cisteína, cada uma indo se unir com ácido glutâmico e glicina para formar duas moléculas de glutathione.

Como evidente, todos os aminoácidos empregados nesta invenção, exceto glicina, que não forma isômeros ópticos, estão na forma natural ou L.

Apesar de amplas variações serem possíveis, será evidente que a relação ótima de ácido glutâmico para cistina para glicina nas novas composições descritas aqui é de 1:0,5:1. Se um excesso de qualquer ácido for usado, ele terá provavelmente valor nutricional ou pode ser simplesmente metabolizado.

Como será evidente para os versados na arte, o único componente nas novas composições desta invenção que pode ser tóxico é selênio. Consequentemente, ao prover unidades de dosagem para administração a mamíferos por qualquer via selecionada, o fator de limitação consiste em evitar o tratamento ou por unidades de dosagem única ou múltipla

em tais níveis que a liberação total de selênio fica próxima de seu limite tóxico.

A permissão de dose diária recomendada para selênio elementar como registrado no The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9^a.

5 Ed, pag. 1540, The McGraw-Hill Companies, 1996, é a seguinte:

	Anos	ug
Bebês	0,0-0,5	10
	0,5-1,0	15
Crianças	1-3	20
	4-6	20
Homens	7-10	30
	11-14	40
	15-18	50
	19-24	70
	25-50	70
	51+	70
Mulheres	11-14	45
	15-18	50
	19-24	55
	25-50	55
	50+	55
Grávidas	-	65
Lactantes	1º. 6 meses	75
	2º 6 meses	75

A dose diária recomendada para humanos assim está na faixa de 10 a 75 µg por dia. Para animais, a faixa pode ser geralmente maior mas irá, como evidente, depender do animal e seu tamanho.

10 A quantidade precisa de composições terapeuticamente utilizáveis desta invenção para liberação diária e a duração do período desta liberação irão depender do julgamento profissional do médico ou veterinário atendente. Numerosos fatores estarão envolvidos neste julgamento como idade, peso corporal, condição física do paciente ou animal e o mal ou distúrbio a ser tratado.

15 Selênio é um dos numerosos metais de traço encontrados em muitos alimentos. Nas composições desta invenção, selênio pode ser empregado com um dos vários compostos de selênio orgânicos ou inorgânicos, não tóxicos, solúveis em água, capazes de serem absorvidos através da

membrana mucosal. Os compostos de selênio inorgânicos atualmente preferidos são sais de metal alifáticos contendo selênio na forma de ânions selenato ou selenito. No entanto, os compostos de selênio orgânico são mais preferidos porque eles são normalmente menos tóxicos do que os compostos inorgânicos. Outros compostos de selênio que podem ser mencionados a título de exemplo incluem cistina de selênio, metionina de selênio, ácidos mono- e di- seleno carboxílicos, com cerca de sete a onze átomos de carbono na cadeia. Os quelatos de seleno-aminoácido são também utilizáveis. Qualquer um destes compostos de selênio pode ser considerado para uso na presente invenção como precursores de selênio.

É importante para a prática desta invenção que o selênio como empregado na composição seja capaz de transportar através da membrana mucosal para o paciente sob tratamento. Por esta razão, os compostos de selênio insolúveis em água não são geralmente utilizáveis.

Por conveniência, o termo “selênio” é às vezes usado a seguir para incluir qualquer um dos vários produtos de selênio solúveis em água que podem ser transportados através da membrana mucosal na prática desta invenção. Deve-se entender, no entanto, que as formas particulares de compostos de selênio aqui especificadas não devem ser consideradas limitativas. Outros compostos de selênio que demonstram a atividade desejada e são compatíveis com os outros componentes na mistura e não são tóxicos, podem ser usados na prática da invenção. Muitos dos mesmos são comercialmente disponíveis.

De fato, a quantidade de precursor de selênio empregada nas novas composições é somente suficiente para prover uma quantidade catalítica do elemento para ativar o sistema de glutathione. A quantidade catalítica de precursor de selênio usada nas composições da invenção é tal que ela irá produzir ou uma unidade de dosagem ou unidades de dosagem múltiplas suficiente selênio elementar para promover a produção e ativação de

glutathione. Tipicamente, isto estará em ou próximo da dosagem diária recomendada de selênio para o mamífero individual sob tratamento. Esta quantidade deve estar bem abaixo do limite de toxicidade para selênio elementar. A título de exemplos não limitativos, uma faixa representativa de quantidades catalíticas de precursores de selênio é fixada no presente pedido em um parágrafo anterior na página 6, como mostrada como sendo eficaz com base na idade do indivíduo.

Como indicado acima, o método atualmente preferido de liberação transdérmica para as novas composições é oral, ou sublingual ou bucal. É conveniente prover unidades de dosagem para esta liberação na forma de pílulas, pastilhas ou comprimidos como comprimidos geleificados que irão dissolver lentamente na boca.

A liberação nasal irá tipicamente ser obtida por pulverização ou gotas. Os supositórios serão usados para liberação retal ou vaginal.

Esta invenção provê composições farmacêuticas usadas no método da invenção. Estas composições compreendem uma quantidade terapeuticamente eficaz de ácido glutâmico combinado, cistina, glicina e um precursor de selênio em um veículo farmacêuticamente aceitável. Em uma forma de realização particular, o termo “farmacêuticamente aceitável” significa que é geralmente reconhecido como seguro, aprovado por uma agência reguladora do governo federal ou estadual ou listada na Farmacopéia Americana ou outra farmacopéia geralmente reconhecida para uso em animais, e mais particularmente em humanos. O termo “veículo” se refere a um diluente, adjuvante, excipiente ou veículo com o qual os compostos ativos são administrados.

As composições que podem ser providas em forma de unidade de dosagem ou em bruto são preparadas de acordo com prática farmacêutica padrão e podem conter excipientes como amido, glucose, lactose, sacarose, gelatina, malte, arroz, farinha, giz, sílica gel, estearato de sódio,

monoestearato de glicerol, talco, cloreto de sódio, leite desnatado em pó, glicerol, propileno glicol, água, etanol e outros. Os líquidos estéreis, como água e óleos, incluindo os de petróleo, origem animal, vegetal ou sintética, como óleo de amendoim, óleo de soja, óleo mineral e óleo de sésamo podem ser também utilizáveis. A composição, se desejado, também pode conter quantidades menores de agentes umectantes ou emulsificantes, agentes colorantes ou agentes de tampão.

Os agentes de tampão são às vezes usados nas composições da invenção para manter uma concentração de íon hidrogênio relativamente constante na boca (pH cerca de 7,5) ou outro ponto de entrada. Um agente de tampão apropriado pode ser selecionado dentre numerosos reagentes conhecidos incluindo, por exemplo, sistemas fosfato, carbonato, e bicarbonato. Alfa-lactalbumina é utilizável devido às suas propriedades de tampão. Adicionalmente, ela é não tóxica, solúvel em água e contém quantidades apreciáveis de aminoácidos requeridos.

As composições também podem conter melhoradores da penetração de membrana da mucosa como lauril sulfato de sódio, dodecil sulfato de sódio, tensoativos catiônicos, como cloreto de palmitoil DL camitina, cloreto de cetil piridínio, tensoativos não iônicos como polysorbate 80, polioxietileno 9-lauril, ou monolaurato de glicerila, polioxialquilenos, polioxietileno 20 éter cetílico, lipídeos como ácido oleico, sais de bile, como glicocolato de sódio, tuarocolato de sódio e compostos relacionados.

Os exemplos destes veículos apropriados são descritos em Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª. Ed (1990), Mack Publishing Company, Easton, PA; em Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado por The American Pharmaceutical Association and The Pharmaceutical Society of Great Britain (1986) e o Handbook of Water Soluble Gums and Resins, ed. Por R.L. Davidson, McGraw-Hill Book Co. NY, NY (1980). As composições e métodos de fabricação de composições

capazes de absorção através dos tecidos mucosais são ensinadas na patente US 5 288 497. Estas publicações são incorporadas por referência aqui em sua totalidade. Elas podem ser prontamente empregadas pelos versados para projetar métodos de liberação diferentes dos especificamente descritos aqui.

5 As composições da invenção são mais convenientemente usadas em unidades de dosagem para administração oral. Elas podem ser usadas sozinhas mas são preferivelmente providas como comprimidos, de modo apropriado comprimidos sublinguais. Estes comprimidos podem ser preparados em uma forma diária para uso intermitente através do dia, por
10 exemplo a cada três horas.

 Os comprimidos irão tipicamente pesar de cerca de 0,5 a 5 gramas e irão conter uma quantidade terapeuticamente eficaz dos ingredientes essenciais junto com o veículo selecionado. “Terapeuticamente eficaz” como
15 usado aqui significa a quantidade da composição que é suficiente para obter o resultado desejado, isto é, melhora do sistema imune. Significa que o sistema imune é mais eficaz para combater infecção após o tratamento do que antes do tratamento.

 Uma vantagem particular das composições da invenção é que elas podem ser providas em várias formas diferentes e em níveis de dosagem
20 apropriados para o mamífero individual sendo tratado. Por exemplo, comprimidos, elixires, soluções, emulsões, pós, cápsulas e outras formas podem ser providos por um tratamento diário ou tratamentos sucessivos no mesmo dia para animais ou humanos do sexo masculino ou feminino, crianças, adolescentes ou adultos. O aspecto que define esta vantagem é a
25 quantidade de precursor de selênio usada porque os outros componentes são essencialmente não tóxicos.

 Com referência à tabela acima, os comprimidos e outras formas de composições de imuno-melhora podem ser preparados para prover qualquer quantidade de selênio elementar de menos que 1 µg a 7,5 µg. Por

exemplo, um comprimido contendo 10 µg de metionina de selênio é capaz de liberar 4 µg de selênio elementar, e 7,5 µg de metionina de selênio é capaz de liberar 3 µg de selênio. Os comprimidos podem ser dados várias vezes por dia para obter o efeito de melhora da imunidade desejado.

- 5 Um comprimido por dia pesando duas gramas pode conter 200 mg ou mais da composição. Um comprimido similar destinado a ser usada a cada quatro horas pode conter 50 mg a 100 mg ou mais da composição terapeuticamente eficaz. As quantidades equivalentes de veículo e componentes ativos serão usadas em outras composições projetadas para os
- 10 outros métodos da administração.

Os seguintes exemplos são dados a título de ilustração apenas e não devem ser considerados uma limitação porque muitas variações aparentes são possíveis sem sair do espírito ou escopo da invenção.

EXEMPLO 1 (COMPRIMIDO)

- 15 Ingredientes
- | | |
|-------------|-----------------------|
| 89 mg | cistina |
| 75 mg | glicina |
| 147 mg | ácido glutâmico |
| 22,5 µg | polivinilpirrolidona |
| 20 61,25 mg | lactose |
| 4,5 ml | álcool SD3A-200 prova |
| 9 mg | ácido esteárico |
| 42,3 mg | amido de milho |
| 10 µg | metionina de selênio |
- 25 Misturar a cistina, glicina, ácido glutâmico, polivinilpirrolidona e lactose juntos e passar através de uma tela de malha 40. Adicionar o álcool lentamente e amassar bem. Peneirar na peneira úmida através de uma tela de malha 4. Secar a granulação a 50 °C durante 10 h. Passar a mistura de ácido esteárico, amido de milho e composto de selênio

através de uma tela de malha 60 e tombar com a granulação até todos os ingredientes ficarem bem misturados. Comprimir usando um perfurador côncavo padrão de 1,1 cm.

EXEMPLO 2 (COMPRIMIDO)

5	<u>Ingredientes</u>	
	178 mg	cistina
	150 mg	glicina
	294 mg	ácido glutâmico
	5 µg	metionina de selênio
10	126 mg	lactose
	78 mg	amido de batata
	96 mg	etil celulose
	54 mg	ácido esteárico

Misturar completamente todos os ingredientes em uma
15 misturadora, secar, colocar através de uma tela de malha 12 e comprimir em comprimidos usando um perfurador côncavo de 1,031 cm.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição nutricional ou terapêutica utilizável para o tratamento de mamíferos para aumentar a atividade imune, caracterizada pelo fato de compreender, como ingredientes ativos essenciais, uma quantidade catalítica de uma fonte de selênio junto com um precursor de glutathione que é uma mistura de ácido glutâmico, cistina e glicina em uma relação molar de 1:0,5:1, a quantidade de precursor de glutathione sendo eficaz para aumentar o teor de glutathione no tecido do corpo do mamífero acima de um nível de pré-tratamento para assim melhorar a atividade imune.
2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de estar em uma forma unitária de dosagem.
3. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de estar na forma em bruto.
4. Composição de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que a unidade de dosagem é para administração oral.
5. Composição de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que a unidade de dosagem é para administração nasal.
6. Composição de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que a unidade de dosagem é para administração sublingual.
7. Composição de acordo com a reivindicação 4 caracterizada pelo fato de que a unidade de dosagem é para administração bucal.
8. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de ser utilizável para tratamento de um humano.
9. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de ser utilizável para o tratamento de um animal.

RESUMO

“COMPOSIÇÃO NUTRICIONAL OU TERAPÊUTICA UTILIZÁVEL PARA O TRATAMENTO DE MAMÍFEROS PARA AUMENTAR A ATIVIDADE IMUNE”

- 5 As composições nutricionais ou terapêuticas contendo ácido glutâmico, cistina, glicina e um precursor de selênio e métodos para sua utilização para aumentar a síntese de glutathione e assim aumentar o sistema imune são descritos.