

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

(21) **PI 0622007-0 A2**

BRPI0622007A2

(22) Data de Depósito: 13/09/2006
(43) Data da Publicação: 20/12/2011
(RPI 2137)

(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/60

(54) **Título:** USO DE AMINOSSALICILATO PARA TRATAR COLITE ULCERATIVA

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

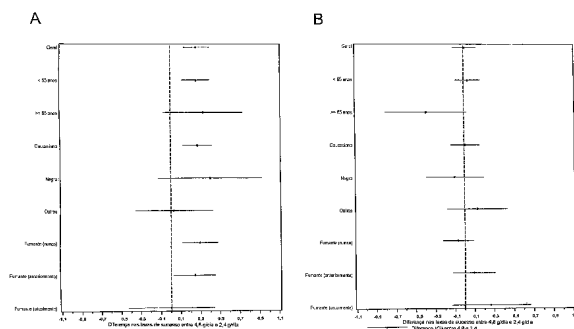
(72) **Inventor(es):** Chyon-Hwa Yeh, Gino Regalli, Joan Marie Meyer, Linda Mary Law, Nora Lee Zorich, Pamela Jean Schofield

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2006035428 de 13/09/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/033125de 20/03/2008

(57) **Resumo:** USO DE AMINOSSALICILATO PARA TRATAR COLITE ULCERATIVA. É apresentado na presente invenção o uso de aminossalicilato no tratamento da colite ulcerativa, em pacientes mamíferos do sexo masculino. São apresentadas, ainda, dosagens aumentadas de uma composição de aminossalicilato para tratamento de colite ulcerativa moderada em pacientes mamíferos do sexo masculino.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"USO DE AMINOSSALICILATO PARA TRATAR COLITE ULCERATIVA"**.

CAMPO TÉCNICO

A presente invenção refere-se ao uso de aminossalicilato no
5 tratamento da colite ulcerativa, em pacientes mamíferos do sexo masculino. A invenção refere-se ao uso de dosagens aumentadas de um aminossalicilato para o tratamento de colite ulcerativa moderada nesses indivíduos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

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

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

Um método conhecido de terapia com medicamentos para tratar a CU consiste na administração de aminossalicilatos. Os aminossalicilatos incluem ácido 5-aminossalicílico (5-ASA) ou seus sais, bem como pró-medicamentos que liberam ácido 5-aminossalicílico ou seus sais, in vivo.
30 Os pró-medicamentos que liberam ácido 5-aminossalicílico, ou seus sais, in vivo incluem, mas não se limitam a: olsalazina, balsalazida e sulfassalazina.

Os aminossalicilatos podem ser administrados por via oral, por meio de um enema, ou em um supositório. A maioria das pessoas com colite ulcerativa branda ou moderada é tratada primeiro com medicamentos à base de aminossalicilatos. Os aminossalicilatos são, também, usados em casos de recidiva, bem como para manter a remissão.

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

Descobriu-se, na presente invenção, que nos casos em que o indivíduo é um mamífero do sexo masculino e a UC é moderada, a administração de aminossalicilato em doses em uma quantidade correspondente à aplicação de mais que cerca de 2,4 g/dia resulta em melhorias significativas desse problema de saúde.

Breve Sumário da Invenção

Em um aspecto da presente invenção, há um método para tratamento de colite ulcerativa moderada em um paciente mamífero do sexo masculino, compreendendo a etapa de administrar oralmente ao mesmo um aminossalicilato em uma quantidade correspondente à aplicação, ao dito indivíduo, de mais que cerca de 2,4 g/dia de ácido 5-aminossalicílico. Em algumas modalidades, a etapa de administrar oralmente um aminossalicilato compreende a administração oral de um aminossalicilato em uma quantidade que corresponda à aplicação, ao dito indivíduo, de cerca de 4,8 g/dia de ácido 5-aminossalicílico. Em algumas modalidades nas quais cerca de 4,8 g/dia de ácido 5-aminossalicílico são aplicados ao indivíduo, o aminossalicilato compreende mesalamina ou um sal da mesma. Em algumas modalidades nas quais cerca de 4,8 g/dia de ácido 5-aminossalicílico são aplicados

ao indivíduo, a etapa de administrar oralmente compreende a administração oral uma vez por dia, duas vezes por dia, três vezes por dia ou quatro vezes por dia. Em algumas modalidades, o aminossalicilato compreende mesalamina ou um sal da mesma. Em determinadas modalidades, o aminossalicilato compreende mesalamina, a qual é administrada em uma quantidade de cerca de 4,8 g/dia. Em determinadas modalidades, o paciente mamífero do sexo masculino é um ser humano do sexo masculino. Em determinadas modalidades, o paciente mamífero do sexo masculino tem idade abaixo de cerca de 65 anos. Em determinadas modalidades, o paciente mamífero do sexo masculino é um indivíduo não-fumante. Em determinadas modalidades, o paciente mamífero do sexo masculino é caucasiano. Em determinadas modalidades, o paciente mamífero do sexo masculino é um usuário anterior ou atual de esteróide. Em algumas modalidades, a etapa de administrar oralmente compreende a administração oral de comprimidos compreendendo cerca de 800 miligramas de mesalamina ou um sal da mesma. Em algumas modalidades nas quais são administrados por via oral comprimidos compreendendo cerca de 800 miligramas de mesalamina ou um sal da mesma, os mesmos são comprimidos de liberação retardada. Em algumas modalidades, a etapa de administrar oralmente compreende a administração oral de comprimidos compreendendo cerca de 1,2 g de mesalamina ou um sal da mesma. Em algumas modalidades nas quais são administrados por via oral comprimidos compreendendo cerca de 1,2 g de mesalamina ou um sal da mesma, os mesmos são comprimidos de liberação retardada. Em algumas modalidades, o aminossalicilato compreende um componente selecionado do grupo consistindo em mesalamina, um sal de mesalamina, olsalazina, um sal de olsalazina, balsalazida, um sal de balsalazida, sulfassalazina, um sal de sulfassalazina, ou qualquer combinação farmacologicamente aceitável dos mesmos. Em algumas modalidades, a etapa de administrar oralmente compreende a administração oral uma vez por dia, duas vezes por dia, três vezes por dia ou quatro vezes por dia.

Em outro aspecto da presente invenção, há um método para tratamento de colite ulcerativa moderada em um paciente mamífero do sexo

masculino, compreendendo a etapa de administrar ao mesmo um aminossalicilato em uma quantidade correspondente à aplicação, ao dito indivíduo, de uma dosagem maior que cerca de 2,4 g/dia, porém menor que ou igual a cerca de 4,8 g/dia, de ácido 5-aminossalicílico. Em determinadas modalidades, a etapa de administração compreende administração por via retal. Em algumas modalidades, a etapa de administrar um aminossalicilato compreende a administração de um aminossalicilato em uma quantidade que corresponda à aplicação, ao indivíduo, de cerca de 4,8 g/dia de ácido 5-aminossalicílico. Em algumas modalidades nas quais cerca de 4,8 g/dia de ácido 5-aminossalicílico são aplicados ao indivíduo, o aminossalicilato compreende mesalamina ou um sal da mesma. Em algumas modalidades nas quais cerca de 4,8 g/dia de ácido 5-aminossalicílico são aplicados ao indivíduo, a etapa de administração compreende administrar uma vez por dia, duas vezes por dia, três vezes por dia ou quatro vezes por dia. Em algumas modalidades, o aminossalicilato compreende mesalamina ou um sal da mesma. Em algumas modalidades, o aminossalicilato compreende mesalamina, a qual é administrada em uma quantidade de cerca de 4,8 g/dia. Em determinadas modalidades, o paciente mamífero do sexo masculino é um ser humano do sexo masculino. Em determinadas modalidades, o paciente mamífero do sexo masculino tem idade abaixo de cerca de 65 anos. Em determinadas modalidades, o paciente mamífero do sexo masculino é um indivíduo não-fumante. Em determinadas modalidades, o paciente mamífero do sexo masculino é caucasiano. Em determinadas modalidades, o paciente mamífero do sexo masculino é um usuário anterior ou atual de esteróide. Em determinadas modalidades, a etapa de administração compreende administrar uma composição para uso por via retal compreendendo cerca de 800 miligramas ou cerca de 1,2 g de mesalamina ou um sal da mesma. Em algumas modalidades, a composição para uso por via retal consiste em um enema. Em algumas modalidades, a composição para uso por via retal consiste em uma composição sob a forma de espuma. Em algumas modalidades nas quais é administrada uma composição para uso por via retal, a mesma consiste em um supositório. Em algumas modalidades, o aminossa-

licilato compreende um componente selecionado do grupo consistindo em mesalamina, um sal de mesalamina, olsalazina, um sal de olsalazina, balsalazida, um sal de balsalazida, sulfassalazina, um sal de sulfassalazina, ou qualquer combinação farmacologicamente aceitável dos mesmos. Em algumas modalidades, a etapa de administração compreende administrar uma vez por dia, duas vezes por dia, três vezes por dia ou quatro vezes por dia.

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

Breve Descrição dos Desenhos

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

A figura 1 (a) é uma análise por subgrupo quanto ao resultado do tratamento na semana 6, para pacientes do sexo masculino com UC moderada, com dados obtidos a partir de dois testes clínicos controlados de

fase III, multicentros, aleatórios e duplo-cegos ("double-blind") com projeto idêntico (estudo 1 e estudo 2) combinados, enquanto (b) é uma análise por subgrupo quanto ao resultado do tratamento na semana 6 para pacientes do sexo feminino com UC moderada, para o estudo 1 e o estudo 2 combinados.

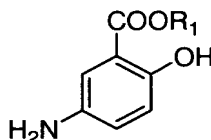
5 A figura 2 (a) é uma análise por subgrupo quanto ao resultado do tratamento na semana 6, para pacientes do sexo masculino com UC moderada, para o estudo 1 e o estudo 2 combinados, enquanto (b) é uma análise por subgrupo quanto ao resultado do tratamento na semana 6 para pacientes do sexo feminino com UC moderada, para o estudo 1 e o estudo 2 combinados.

10 A figura 3 (a) é uma análise por subgrupo quanto ao resultado do tratamento na semana 6, para pacientes do sexo masculino com UC moderada, para o estudo 1 e o estudo 2, enquanto (b) é uma análise por subgrupo quanto ao resultado do tratamento na semana 6 para pacientes do sexo feminino com UC moderada, para o estudo 1 e o estudo 2 combinados.

Descrição Detalhada da Invenção

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

20 Para uso na presente invenção, o termo "aminossalicilato" refere-se a uma classe de compostos capaz de liberar 5-amino-2-hidróxi benzoato ou ácido 5-amino-2-hidróxi benzóico sob a forma de uma porção ativa *in vivo*. Alguns exemplos não-limitadores incluem mesalamina (ácido 5-amino-2-hidróxi benzóico), olsalazina (3,3'-dicarbóxi-4,4'-diidróxi azobenzeno), balsalazida (ácido (E)-5-[[4-[(2-carbóxi etil)amino]carbonil]fenil]azo]-2-hidróxi benzóico), e sulfassalazina (ácido 2-hidróxi-5-[[4-[(2-piridinil amino)sulfonil]fenil]azo]-benzóico). Embora os exemplos apresentados descrevam as formas de ácido livre e amina livre, o termo não é limitado por esse conceito, e abrange as formas de ácido livre, as formas de amina livre e
25 quaisquer sais das mesmas. Uma composição compreendendo um aminossalicilato pode ter um ou mais aminossalicilatos em adição a outros possíveis componentes. A porção ativa é ilustrada abaixo:



em que R_1 pode ser hidrogênio ou um contraíon fisiologicamente relevante, enquanto o nitrogênio pode ser ainda mais protonado e transportar uma carga positiva juntamente com um contraíon fisiologicamente relevante.

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

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

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

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

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

Os inventores descobriram, na presente invenção, que a administração de uma quantidade de aminossalicilato correspondente à aplicação de uma dosagem maior que cerca de 2,4 g/dia e, em determinadas modalidades, menor que ou igual a cerca de 4,8 g/dia de ácido 5-aminossalicílico (5-ASA) a um paciente mamífero do sexo masculino com colite ulcerativa moderada, proporciona benefícios terapêuticos superiores em comparação à aplicação de 2,4 g/dia de 5-ASA que é, tipicamente, fornecida a esses pacientes. Em determinadas modalidades, a via de administração consiste em administração por via oral sob a forma de comprimidos e, em determinadas modalidades, comprimidos de liberação retardada. Entretanto, outras formas de administração, particularmente a administração por via retal, também se beneficiam do novo regime e estão, portanto, dentro do escopo da presente invenção. Nos casos em que é usada a administração por via retal, enemas ou composições sob a forma de espuma são a forma de dosagem preferencial.

A quantidade de 5-ASA administrada é determinada mediante o uso da razão entre os pesos moleculares do aminossalicilato e do 5-ASA, juntamente com o número de mols de 5-ASA liberados pelo aminossalicilato em questão. Quando o aminossalicilato consiste em mesalamina, a razão entre os pesos moleculares é a unidade, e a quantidade administrada é igual ao peso de 5-ASA liberado.

Exemplo 1

A administração de 4,8 g/dia de mesalamina em três doses diárias, as quais consistem em dois comprimidos com dosagem de 800 mg, proporciona um nítido benefício de eficácia em comparação a 2,4 g/dia de mesalamina em três doses diárias, as quais consistem em dois comprimidos com dosagem de 400 mg, e resolve uma necessidade médica não-atendida para homens com colite ulcerativa moderada. O perfil de segurança do regime de 4,8 g/dia é comparável àquele do regime de 2,4 g/dia.

Exemplos não-limitadores adequados de uma dosagem de 800 mg e de outras formas de dosagem são descritos na patente U.S. nº 6.893.662, concedida a Dittmar *et al.* em 17 de maio de 2005. Alguns exem-

plos não-limitadores adequados de dosagens de 400 mg e de outras formas de dosagem podem ser encontrados na patente U.S. nº 5.541.170, concedida a Rhodes *et al.* em 30 de julho de 1996. Adicionalmente, alguns exemplos não-limitadores adequados de dosagens de 1,2 g e de outras formas de dosagem podem ser encontrados na patente U.S. nº 6.773.720, concedida a Villa *et al.* em 10 de agosto de 2004.

Os dados de pacientes com colite ulcerativa entre branda e moderada (UC) são combinados e analisados a partir de dois testes clínicos controlados de fase III, multicentros, aleatórios e duplo-cegos, com projetos idênticos, os quais avaliam a segurança e a eficácia clínica da dosagem aumentada de 5-ASA. Os dois testes clínicos são mencionados neste documento como "estudo 1" e "estudo 2."

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

Os resultados da análise primária em pacientes com doença em grau moderado permanecem estatisticamente significativos após o ajuste para características demográficas ou de nível basal, usando-se o teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado pela variável de subgrupo.

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

A análise dos dados sobre eficácia em homens com doença moderada demonstram benefício significativo resultante do regime de 4,8 g/dia,

em comparação à dose mais baixa nessa população, em ambos os estudos, quer os mesmos sejam analisados de acordo com a análise primária pré-especificada ou mediante o uso da técnica de série até a falha (tabela 1). A robustez dos resultados em homens encontra suporte na consistência dos resultados para a análise primária e para as análises de série até a falha, conforme mostrado na tabela 1.

Tabela 1. Taxas de sucesso em pacientes humanos do sexo masculino com doença moderada no nível basal.						
Análise primária	n	2,4 g/dia	n	4,8 g/dia	Diferença em proporções	valor p
Estudo 1	58	50,0%	53	75,5%	25,5%	0,0057
Estudo 2	43	48,8%	38	76,3%	27,5%	0,0111
Série até a falha						
Estudo 1	62	46,84%	54	74,1%	27,3%	0,0028
Estudo 2	44	47,7%	40	72,5%	24,8%	0,0209

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

Os resultados mostram consistência ao longo das múltiplas análises de subpopulações pré-especificadas dentro de cada estudo, independentemente das análises realizadas (isto é, série até a falha). Para melhor avaliar a robustez dos resultados nos homens com doença moderada, são preparados gráficos de bigode (isto é, estimativa pontual e intervalo de confiança de 95% para a diferença entre o grupo de 2,4 g/dia e o grupo de 4,8 g/dia), para vários subgrupos definidos com base nas características de linha de base (por exemplo, gravidade da doença, parâmetros demográficos).

As figuras de 1 a 3 demonstram a diferença entre grupos de tratamento em taxas de resposta com intervalos de confiança de 95% para várias subpopulações que são pré-especificadas nos planos de análise estatística. A figura 1 (a) é uma análise por subgrupo quanto ao resultado do tratamento na semana 6, para pacientes do sexo masculino com doença moderada, para o estudo 1 e o estudo 2 combinados, enquanto (b) é uma análise por subgrupo quanto ao resultado do tratamento na semana 6 para pacientes do sexo feminino com doença moderada, para o estudo 1 e o estudo 2 combinados. A figura 2 (a) é uma análise por subgrupo quanto ao resultado do tratamento na semana 6, para pacientes do sexo masculino com doença moderada, para o estudo 1 e o estudo 2 combinados, enquanto (b) é uma análise por subgrupo quanto ao resultado do tratamento na semana 6 para pacientes do sexo feminino com doença moderada, para o estudo 1 e o estudo 2 combinados. A figura 3 (a) é uma análise por subgrupo quanto ao resultado do tratamento na semana 6, para pacientes do sexo masculino com doença moderada, para o estudo 1 e o estudo 2 combinados, enquanto (b) é uma análise por subgrupo quanto ao resultado do tratamento na semana 6 para pacientes do sexo feminino com doença moderada, para o estudo 1 e o estudo 2 combinados. Os resultados são definidos com base nas seguintes características:

- Idade (< 65 anos, ≥ 65 anos)
- Raça (Caucasiana, Negra, Outra)
- Fumante (nunca, anteriormente, atualmente)
- Local da doença (proctite, colite esquerda, pancolite)
- Duração da colite ulcerativa (< 1 ano ou > 1 ano, ≥ 5 anos ou > 5 anos e ≤ 10 anos ou > 10 anos)
- Histórico de medicamentos
- Uso de esteróides (sim/não)
- Intolerante a sulfa (sim/não)
- Uso de imunomoduladores (sim/não)
- Uso de sulfassalazina (sim/não)
- Uso de 5-aminossalicilato isento de sulfa (sim/não)

Uso de terapias por via retal (sim/não)

Uso de PPI/H2 (sim/não)

Uso de 5-ASA por via oral (sim/não)

5 Frequência dos surtos (> 1 por mês, 1 a cada 6 meses, 1 a cada 6 a
12 meses, < 1 por ano, recém-diagnosticado)

Cada um desses subgrupos é pré-especificado no plano de análise estatística, antes da abertura do código de mascaramento do estudo. Como pode ser visto a partir das estimativas pontuais e dos intervalos de confiança para as diferenças entre o grupo de 4,8 g/dia e o grupo de 2,4
10 g/dia, o grupo de 4,8 g/dia é consistentemente superior ao grupo de 2,4 g/dia, com as diferenças (51 de 54 subgrupos para indivíduos do sexo masculino com doença moderada na população combinada) sendo significativamente favoráveis ao grupo de 4,8 g/dia para não-fumantes, usuários anteriores ou atuais de esteróide, e indivíduos do sexo masculino com idade abaixo
15 de cerca de 65 anos.

Além disso, é conduzida uma análise Bayesiana para calcular a probabilidade de que o tratamento com doses de 4,8 g/dia em homens resulte em uma taxa de sucesso mais alta do que aquela obtida pelo tratamento com doses de 2,4 g/dia. Esse tipo de análise considera os dados de quaisquer estudos anteriores conduzidos com o uso de um dos dois níveis de dosagem. As taxas de sucesso para pacientes do sexo masculino com doença moderada no nível basal, provenientes de três estudos anteriores sobre mesalamina, são usados para estimar as distribuições anteriores para as doses de 2,4 g/dia e de 4,8 g/dia. Usando essas distribuições anteriores e as análises
20 Bayesianas, é calculada a "distribuição posterior" para cada nível de dosagem, com base nos dados obtidos a partir dos estudos anteriores.
25

Os resultados obtidos a partir da análise Bayesiana mostram que a probabilidade de um resultado bem-sucedido para o tratamento usando a dose de 4,8 g/dia é de 74,7% (intervalo plausível de 95%: 64,9%,
30 83,5%). A interpretação do intervalo plausível de 95% significa que há uma probabilidade de 95% de que a taxa de sucesso para a dose de 4,8 g/dia situe-se entre 64,9% e 83,5%.

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

Conclusões

Dentre os pacientes do sexo masculino com doença moderada, a melhoria geral obtida com uma dose de 4,8 g/dia de mesalamina via oral com liberação retardada (comprimido de 800 mg) é consistente para uma ampla variedade de subgrupos de pacientes. O benefício incremental de uma dose de 4,8 g/dia, em comparação a 2,4 g/dia, é mais evidente em pacientes anteriormente tratados com esteróides. Os benefícios do regime de 4,8 g/dia são evidentes, também, em caucasianos, não-fumantes e indivíduos do sexo masculino com idade abaixo de 65 anos. Nenhuma característica de linha de base ou demográfica prediz a falha do tratamento. Tanto a mesalamina por via oral de 4,8 g/dia para liberação retardada (comprimido de 800 mg) como a de 2,4 g/dia (comprimido de 400 mg) foram bem toleradas, e apresentaram perfis de segurança similares.

Exemplo 2

Um homem de 70 kg, diagnosticado com colite ulcerativa moderada, recebe prescrição de uma composição farmacêutica para uso por via oral, compreendendo 1,2 g de olsalazina (peso molecular de 302,24), um dímero de mesalamina, dois comprimidos a serem tomados duas vezes por dia para um total de 4,8 g/dia do dímero de 5-ASA (peso molecular do 5-ASA = 153,14). O paciente toma dois comprimidos do composto farmacêutico pela manhã, e dois comprimidos à noite, de modo que sejam liberados cerca de 4,8 g/dia de 5-ASA. A pontuação de avaliação médica global (AMG) melhora, em comparação ao nível basal, e o sangramento retal apresenta redução.

Os pesos moleculares e os mols de 5-ASA liberados por mol de aminossalicilato são usados para determinar a quantidade de 5-ASA liberado quando o aminossalicilato a ser administrado for outro diferente de mesalamina. Presume-se a completa clivagem das formas de pró-medimento.

- 5 Por exemplo, para o aminossalicilato olsalazina (OLSAL), é usada a seguinte equação para determinar o peso aproximado de olsalazina necessário para liberar uma quantidade desejada de cerca de 4,8 g de ácido 5-aminossalicílico:

10
$$(4,8 \text{ g de 5-ASA}) * (1 \text{ mol de 5-ASA}/153,14 \text{ g de 5-ASA}) * (1 \text{ mol de OLSAL}/2 \text{ mols de 5-ASA}) * (302,24 \text{ g de OLSAL}/1 \text{ mol de OLSAL}) = 4,7 \text{ g de OLSAL},$$
 sendo que * significa multiplicação.

Usando-se um regime de duas vezes por dia:

15
$$(4,7 \text{ g de OLSAL}/2 \text{ vezes por dia}) = 2,4 \text{ g OLSAL de cada vez,}$$
 por dia, os quais podem ser administrados sob a forma de dois comprimidos contendo 1,2 g de OLSAL pela manhã e à noite.

Os pesos moleculares e o número de mols de 5-ASA liberados por mol de aminossalicilato são mostrados na tabela 2, abaixo, para alguns exemplos ilustrativos de aminossalicilatos.

20 Tabela 2. Pesos moleculares e mols de 5-ASA liberados por alguns aminossalicilatos.

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

Exemplo 3

- 25 Um homem de 72 kg, diagnosticado com colite ulcerativa moderada recebe prescrição de uma composição farmacêutica compreendendo quatro comprimidos de liberação retardada com 1,2 g de mesalamina, a serem tomados uma vez por dia. Os quatro comprimidos são tomados pela manhã, de modo que sejam liberados 4,8 g/dia de 5-ASA. A pontuação de

Avaliação médica global (AMG) melhora, em comparação ao nível basal, e o sangramento retal apresenta redução.

Exemplo 4

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

Exemplo 5

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

O exemplo 5 apresenta uma modalidade da presente invenção que usa administração de aminossalicilato por via não-oral. Exemplos não-limitadores adequados de uma composição para uso por via retal são descritos na patente U.S. nº 5.082.651, concedida a Healey et al. em 21 de janeiro de 1992.

O tratamento com aminossalicilato pode ser usado para liberar pesos de 5-ASA que são maiores que aqueles previstos na técnica anterior, de 2,4 g/dia, até e inclusive uma dosagem diária de cerca de 4,8 g/dia. Essa faixa inclui dosagens liberadas de 2,5 g/dia, 2,6 g/dia, 2,7 g/dia, 2,8 g/dia, 2,9 g/dia, 3,0 g/dia, 3,1 g/dia, 3,2 g/dia, 3,3 g/dia, 3,4 g/dia, 3,5 g/dia, 3,6 g/dia, 3,7 g/dia, 3,8 g/dia, 3,9 g/dia, 4,0 g/dia, 4,1 g/dia, 4,2 g/dia, 4,3 g/dia, 4,4 g/dia, 4,5 g/dia, 4,6 g/dia, 4,7 g/dia e 4,8 g/dia de aminossalicilato (por exemplo, 5-ASA), bem como os valores numéricos intermediários às dosagens declaradas. Em determinadas modalidades, o aminossalicilato é 5-ASA. Em determinadas modalidades, a dosagem aplicada é de 4,8 g/dia de

5-ASA.

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

Embora a presente invenção e suas vantagens tenham sido descritas em detalhes, deve-se compreender que várias mudanças, substituições e alterações podem ser feitas na mesma, sem se afastar do espírito e do escopo da invenção conforme definido pelas reivindicações em anexo. Além disso, o escopo do presente pedido não tem a intenção de limitar-se às modalidades específicas do processo, da fabricação, da composição de substância, dos meios e dos métodos e etapas descritos no relatório descritivo. Conforme será prontamente compreendido pelo versado na técnica, com base na descrição da presente invenção, os processos, a fabricação, as composições de substâncias, os meios, os métodos ou as etapas atualmente existentes ou a serem posteriormente desenvolvidas, que realizem substancialmente a mesma função ou obtenham substancialmente os mesmos resultados que as modalidades correspondentes aqui descritas, podem ser usados de acordo com a presente invenção. Consequentemente, as reivindicações em anexo destinam-se a incluir em seu escopo os processos, a fabricação, as composições de substâncias, os meios, os métodos ou as etapas.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de aminossalicilato, caracterizado pelo fato de ser na preparação de uma composição farmacêutica para tratar colite ulcerativa moderada em um paciente mamífero do sexo masculino, em que o referido
5 aminossalicilato está em uma quantidade correspondente ao uso de mais que cerca de 2,4 g/dia de ácido 5-aminossalicílico.

2. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o paciente mamífero do sexo masculino é um ser humano do sexo masculino.

10 3. Uso de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o dito aminossalicilato está em uma quantidade correspondente ao uso de uma dose maior que cerca de 2,4 g/dia, porém menor que ou igual a cerca de 4,8 g/dia de ácido 5-aminossalicílico.

15 4. Uso de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o dito aminossalicilato compreende está em uma quantidade correspondente ao uso de cerca de 4,8 g/dia de ácido 5-aminossalicílico.

5. Uso de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o dito aminossalicilato compreende mesalamina ou um sal da mesma.

20 6. Uso de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que a composição é por via oral uma vez por dia, duas vezes por dia, três vezes por dia ou quatro vezes por dia.

25 7. Uso de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o dito aminossalicilato compreende mesalamina ou um sal da mesma.

8. Uso de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o dito aminossalicilato compreende mesalamina, a qual está em uma quantidade de cerca de 4,8 g/dia.

30 9. Uso de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o dito paciente mamífero do sexo masculino tem idade abaixo de 65 anos.

10. Uso de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo

fato de que o dito paciente mamífero do sexo masculino é um indivíduo não-fumante.

11. Uso de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o dito paciente mamífero do sexo masculino é caucasiano.

5 12. Uso de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o dito paciente mamífero do sexo masculino é um usuário anterior ou atual de esteróide.

13. Uso de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que a composição está sob a forma de um comprimido
10 compreendendo cerca de 800 miligramas de mesalamina ou um sal da mesma.

14. Uso de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que o dito tablete é um tablete de liberação retardada.

15 15. Uso de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o dito aminossalicilato compreende um componente selecionado do grupo consistindo em mesalamina, sais de mesalamina, olsalazina, sais de olsalazina, balsalazida, sais de balsalazida, sulfassalazina, sais de sulfassalazina e misturas dos mesmos.

20 16. Uso de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que a composição é por via oral, uma vez por dia, duas vezes por dia, três vezes por dia ou quatro vezes por dia.

17. Uso de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que a composição é por via retal.

25 18. Uso de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o dito aminossalicilato está em uma quantidade correspondente ao uso de cerca de 4,8 g/dia de ácido 5-aminossalicílico.

19. Uso de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que o dito aminossalicilato compreende mesalamina ou um sal da mesma.

30 20. Uso de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que é uma vez por dia, duas vezes por dia, três vezes por dia ou quatro vezes por dia.

21. Uso de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o dito aminossalicilato compreende mesalamina ou um sal da mesma.

5 22. Uso de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o dito paciente mamífero do sexo masculino tem idade abaixo de 65 anos.

23. Uso de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o dito paciente mamífero do sexo masculino é um indivíduo não-fumante.

10 24. Uso de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o dito paciente mamífero do sexo masculino é caucasiano.

25. Uso de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o dito paciente mamífero do sexo masculino é um usuário anterior ou atual de esteróide.

15 26. Uso de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que a composição é para uso por via retal e compreende cerca de 800 miligramas ou cerca de 1,2 g de mesalamina ou um sal da mesma.

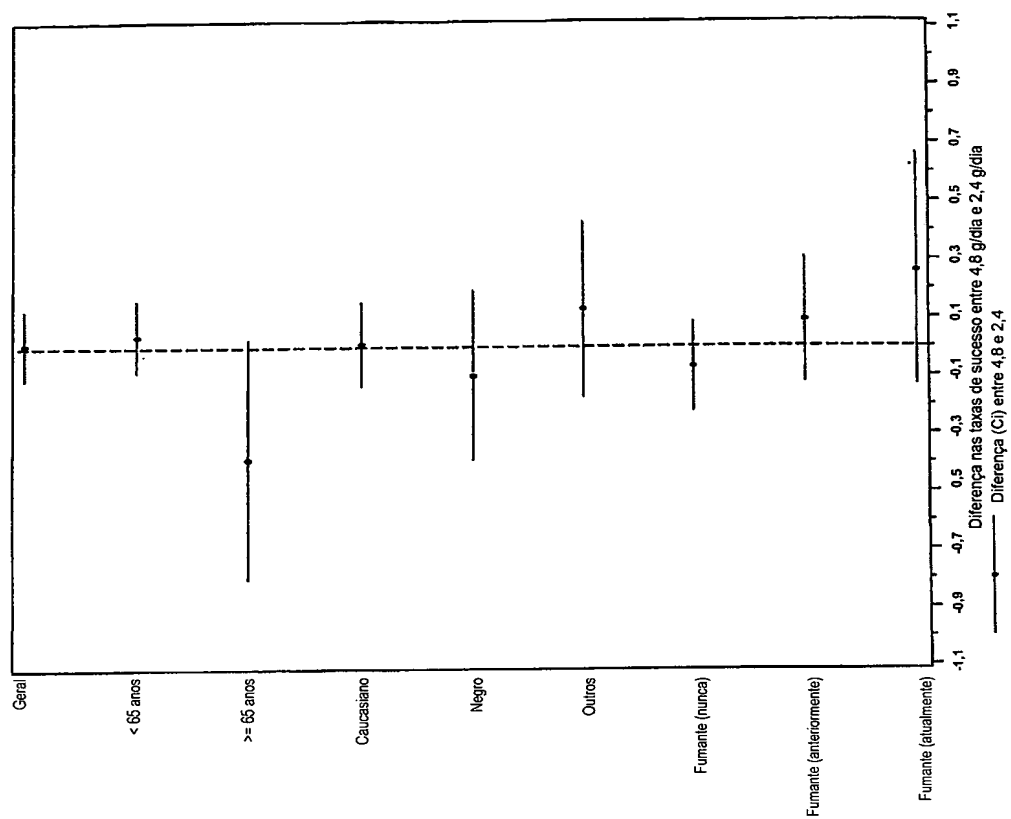
27. Uso de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que a composição é para uso por via retal e consiste em um enema.

20 28. Uso de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que a composição é para uso por via retal e consiste em uma espuma.

25 29. Uso de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o dito aminossalicilato compreende um componente selecionado do grupo consistindo em mesalamina, um sal de mesalamina, olsalazina, um sal de olsalazina, balsalazida, um sal de balsalazida, sulfassalazina, um sal de sulfassalazina, ou qualquer combinação farmacologicamente aceitável dos mesmos.

30 30. Uso de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que é uma vez por dia, duas vezes por dia, três vezes por dia ou quatro vezes por dia.

B



A

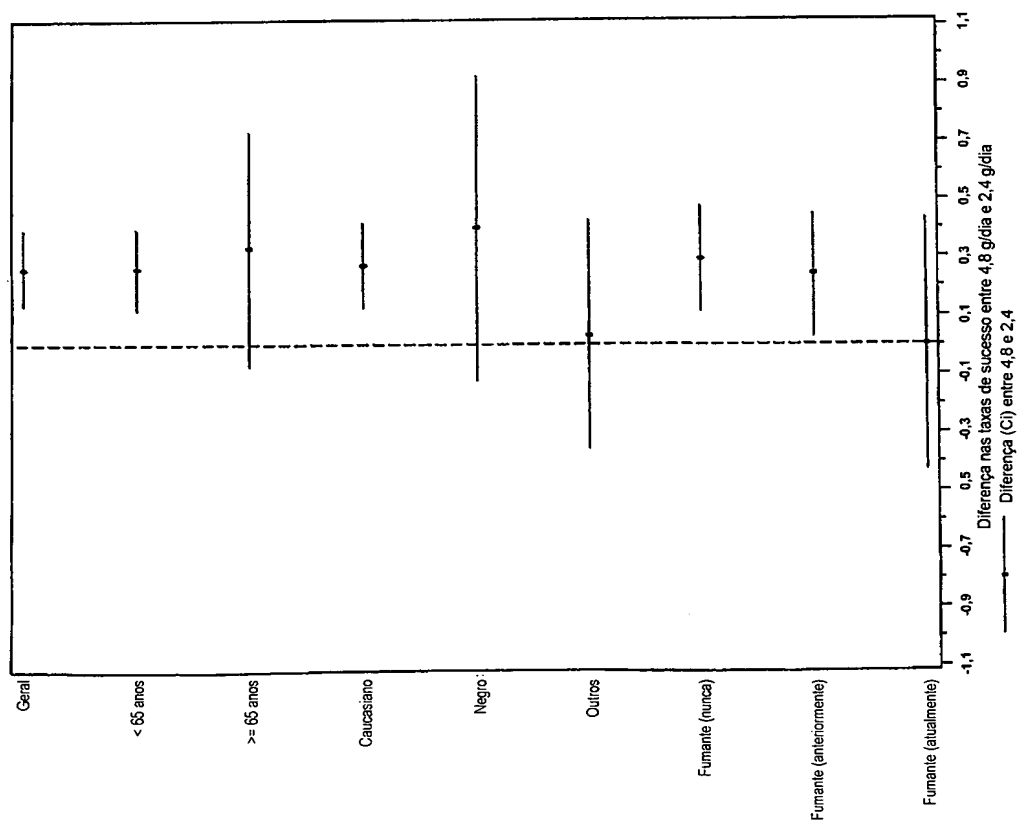


FIG. 1

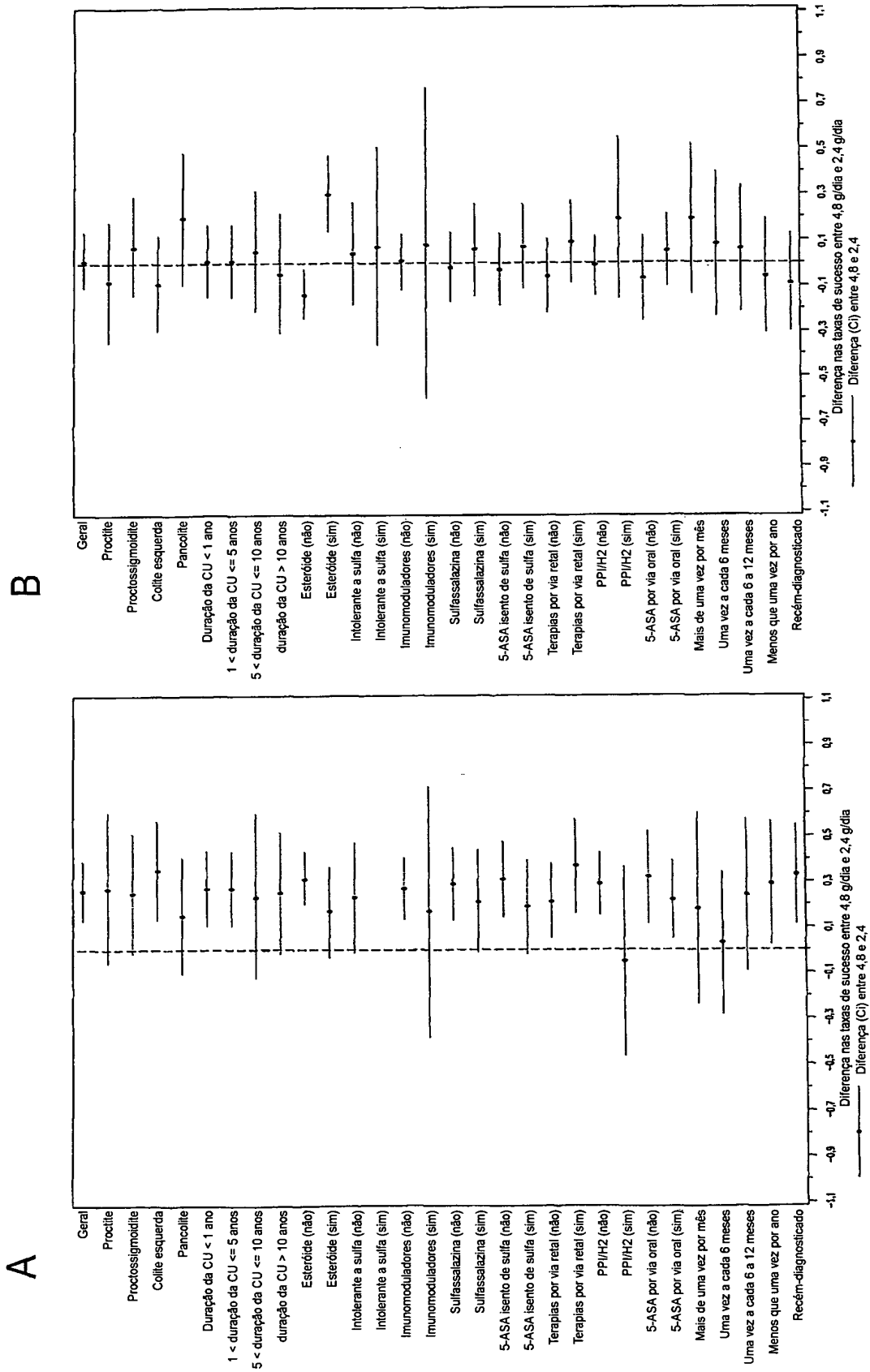


FIG. 2

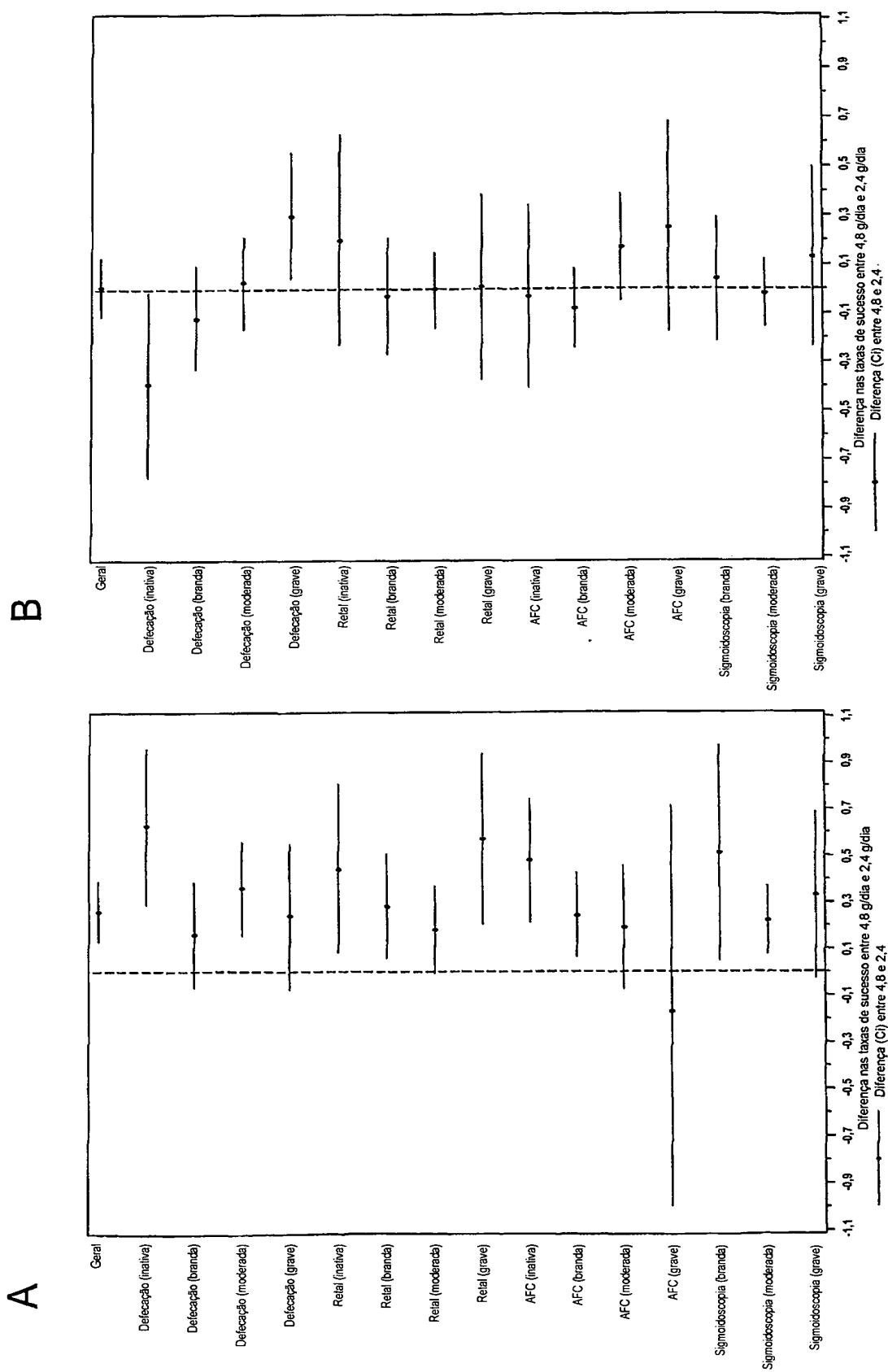


FIG. 3

PI 0672007-0

RESUMO

Patente de Invenção **"USO DE AMINOSSALICILATO PARA TRATAR COLITE ULCERATIVA"**

5 É apresentado na presente invenção o uso de aminossalicilato no tratamento da colite ulcerativa, em pacientes mamíferos do sexo masculino. São apresentadas, ainda, dosagens aumentadas de uma composição de aminossalicilato para tratamento de colite ulcerativa moderada em pacientes mamíferos do sexo masculino.