

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO.

N.º 099300 Z

REQUERENTE: BIORESEARCH S.p.a., italiana, industrial e comercial, com sede em Via Fosse Ardeatine, 2-20060 Liscate (Provincia de Milão), Itália.

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS PARA A TERAPIA DE AFECÇÕES NEUROLÓGICAS EM DOENTES COM SIDA QUE CONTÉM, COMO INGREDIENTE ACTIVO, PELO MENOS UM COMPOSTO ESCOLHIDO DO GRUPO QUE CONSISTE EM SAIS DE S-ADENOSILMETIONINA, ÁCIDO 5-METILTETRA-HIDROFÓLICO E ÁCIDO 5-FORMILTETRA-HIDROFÓLICO E OS SEUS SAIS".

INVENTORES: PIETRO LA GRECA

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.

na Itália em 23 de Outubro de 1990 sob o N.º 21833

W. J. J. J.

2

R E S U M O

A invenção refere-se ao processo para a preparação de composições farmacêuticas para a terapia no tratamento de afecções neurológicas em doentes com SIDA. As referidas composições farmacêuticas contêm, como ingrediente activo, pelo menos um composto escolhido do grupo formado por sais de S-adenosil-L-metionina, ácido 5-metiltetra-hidrofólico ou 5-formiltetra-hidrofólico, quando o ingrediente activo é constituído por S-adenosil-L-metionina e por um derivado de ácido tetra-hidrofólico, a proporção em peso entre o sal de S-adenosil-L-metionina e o ácido 5-metiltetra-hidrofólico ou o ácido-5-formiltetra-hidrofólico está compreendida entre 10 : 1 e 4:1, sob a forma farmacêuticamente apropriada para administração por via oral ou por via parentérica.

A SIDA (Síndrome de Imunodeficiência Adquirida) é uma doença infecciosa transmissível de elevada mortalidade, que afecta preferencialmente as células do sistema imunitário expondo o indivíduo a riscos de contracção de infecções múltiplas e a certos tipos de tumores.

O vírus responsável pela SIDA, o HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana) é um retrovírus com um tropismo electivo para os linfócitos T, especialmente do fenótipo OKT4/Leu (auxiliar/indutor), a partir dos quais pode ser isolado.

W. J. J. J.

Um acontecimento virtualmente constante nos indivíduos infectados pelo HIV é o envolvimento do Sistema Nervoso Central (SNC), que é manifestado pela desmielinação, sob a forma de leucoencefalopatia progressiva de múltiplos focos, com uma série de sintomas que variam desde pequenos distúrbios físicos até síndromas neurológicos evidentes.

Cerca de 10% dos pacientes com SIDA apresentam sintomas neurológicos graves (afasia, ataxia, e areflexia bem como descoordenação motora com paralisia e perda de controlo do esfíncter), e em 75% dos casos um exame necroscópico revela sinais evidentes de envolvimento do sistema nervoso. Em 62% de indivíduos seropositivos (a HIV) são descritos distúrbios mentais orgânicos que conduzem à alteração das funções cognitivas e à demência, enquanto que 83% manifestação distúrbios de humor (depressão).

Tem sido descrito na literatura que os indivíduos positivos a HIV com complicações neurológicas acompanhantes podem exibir deficiência em 5-metil-tebrahidrofolatos (MTHF) e S-adenosilmetionina (SAm). Em particular, estes pacientes exibem uma concentração reduzida de folatos totais, de SAm e metionina, e um aumento dos níveis de neopterina no fluido cerebrospinal.

Com base nestes dados foi sugerido que uma alteração no metabolismo de compostos transmetilados se encontra na base dos distúrbios neurológicos presentes em tais indivíduos. Tal, de facto, conduz a desmielinação perivenular e de múltiplos focos do sistema nervoso central. Estas lesões são totalmente similares às causadas pela deficiência em vitamina B12 (Ver por exemplo Lever et al., J. of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 49:1203-1207, 1986).

W. J. J. J.

Dois mecanismos metabólicos de toxicidade indirecta podem estar envolvidos:

1) Os microfagos persistentemente estimulados pelo interferão induzido pela infecção viral sintetizam grandes quantidades de dihidropteridina. Esta substância actuando como um "antifólico" é capaz de inibir o processo metabólico que conduz à síntese de MTHF e consequentemente SAMe (sendo MTHF o precursor fisiológico do SAMe no sistema nervoso central) (R. Surtees et al., The Lancet, volume 335, Março de 1990).

2) Em adição, como ocorre o catabolismo dos folatos por oxidação química, a depleção de folato no fluido cerebrospinal pode ser uma consequência do aumento de actividade oxidativa (I. Smith et al., The Lancet, 25 de Julho de 1987).

Estes dados sugerem que a deficiência em folatos (MTHF) e em SAMe podem ser uma causa de degeneração neurológica nos pacientes com SIDA.

A administração de metionina e betaina tem sido sugerida como correctora desta deficiência metabólica (The Lancet, Março de 1990).

Descobrimos que a administração de metionina e betaina a doses de 6g/dia durante 14 dias não era capaz de aumentar significativamente os níveis nos fluidos corporais de MTHF e SAMe.

Especificamente, descobrimos que a administração de metionina e betaina em 4 indivíduos afectados pela SIDA com complicações neurológicas não resultou em melhoria dos sintomas clínicos neurológicos ou em modificações dos parâmetros estudados relacionados com a sintomatologia, ou um aumento dos ní-

W. J. J. J.

veis de MTHF e SAME nos fluidos corporais (Tabela I).

No entanto, descobrimos, surpreendentemente, que a administração de MTHF, e de SAME por via oral ou parentérica durante pelo menos 7 dias é capaz de aumentar significativamente os valores destes compostos no fluido cerebrospinal e, consequentemente, no sistema nervoso central.

O ensaio clínico, abaixo apresentado, revelou, inequivocamente, que o tratamento com MTHF (Fou FTHF) e SAME num grupo de 20 pacientes positivos ao HIV está associado a uma melhoria clínica geral, a modificações positivas dos parâmetros neurológicos estudados e ao aumento significativo de MTHF e SAME no fluido cerebrospinal.

Neste texto presente, para maior clareza e simplificação, a denominação "ácido 5-metil-tetra-hidrofólico" respectivamente "MTHF" refere-se a compostos que possuem a seguinte denominação química completa:

Ácido (+) L-5-metil-5,6,7,8-tetra-hidrofólico, e

Ácido (-) L-5-metil-5,6,7,8-tetra-hidrofólico, e

seus sais,

enquanto que a denominação "ácido-5-formil-tetra-hidrofólico" e a abreviatura referência "FTHF" é feita para compostos que possuem os seguintes nomes químicos completos:

Ácido (+)-L-5-formil-5,6,7,8-tetra-hidrofólico, e

Ácido (-)-L-5-formil-5,6,7,8-tetra-hidrofólico e

seus sais.

W. J. J. J.

6

TABELA 1

PACIENTES TRATADOS COM METIONINA E BETAINA

Paciente	Idade	Sexo	SAMe (nmol) (antes/depois)	MTHF (nmol) (antes/depois)
1	31	M	48/52	42/25
2	27	F	41/44	41/39
3	29	M	38/40	20/18
4	25	M	56/62	31/37

A presente invenção refere-se consequentemente a composições farmacêuticas activas na terapia de afecções neurológicas de pacientes com SIDA, caracterizadas por compreenderem como um ingrediente activo pelo menos um composto escolhido de entre o grupo constituído pelo sal S-adenosil-L-metionina, ácido 5-metil-tetra-hidrofólico e ácido 5-formil-tetra-hidrofólico, ou seus sais, em associação com excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

Em particular, as composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção são activas no tratamento de encefalite subaguda associada com demência e com mielopatia vacular associada com deficiências neurológicas que ocorrem frequentemente durante a infecção por HIV (Vírus de Imunodeficiência Humana). Não existe correntemente tratamento disponível na terapia de complicações neurológicas que aparecem durante o decorrer da SIDA. Os ácidos 5-metil-tetra-hidrofólico e 5-formil-tetra-hidrofólico e os seus sais são um grupo de substâncias pertencentes ao complexo da vitamina B, estruturalmente rela-

W. J. J. J.

cionados com o ácido pteroil-glutâmico (ácido fólico). Este ácido não é sintetizado pelas células dos mamíferos e possui uma importância biológica particular, isto é, interfere numa série de reacções químicas na transferência de grupos de monocarbonos, e particularmente na síntese do anel de purina do timidilato e na neogénese de grupos metilo.

Na circulação sanguínea a associação de folatos é principalmente representada pelo ácido MTHF, mas também por DHF. O MTHF representa a forma principal de transporte de folatos no sangue, passando através do sangue para o fluido ao nível do plexus coróide, e então por difusão passiva para as células tecidulares e nervosas. Ao nível do sistema nervoso central os folatos e particularmente o MTHF participam em processo bioquímicos fundamentais intervindo na síntese de S-adenosil-L-metionina (SAME), no metabolismo de certos aminoácidos (glicina, serina e ácido glutâmico), na actividade modulatória dos sistemas de transmissão monoaminérgicos (noradrenalina, serotonina, dopamina), na síntese de ácidos nucleicos e na produção de ATP e GTP.

O uso terapêutico de ácido fólico e de seus co-factores tem sido até aqui limitado à presença e tratamento de deficiências orgânicas desta vitamina, isto é ao tratamento de indivíduos com hipofolatemia.

O objectivo da presente invenção é o de tornar possível a terapia efectiva de distúrbios neurológicos relacionados com o síndrome de imunodeficiência adquirida, desenvolvendo composições farmacêuticas que demonstraram eficácia na terapia de tais distúrbios e que são isentos de efeitos secundários.

W. J. J. J.

Descobrimos agora que a administração por via oral e parentérica de composições farmacêuticas que compreendem como um ingrediente activo pelo menos um composto escolhido de entre o grupo constituído pelo sal S-adenosil-L-metionina, pelo ácido 5-metil-tetra-hidrofólico, e ácido 5-formil-tetra-hidrofólico e seus sais em associação com excipientes farmacêuticamente aceitáveis, demonstrou actividade farmacológica inesperada quando usada no tratamento de indivíduos afectados por distúrbios neurológicos relacionados com a SIDA. Para o SAME, qualquer um dos seus sais estáveis podem ser usados e em particular os descritos nas Memórias Descritivas das Patentes Italianas dos presentes depositantes N.ºs. 1. 022.016, 1. 043. 885, 1.054.175, 1.137.640, 1.137.892, 1.169.772, 1.169.773, 1.169.774, 1.173.990, 1.173.991, 1.173.992.

Os três ingredientes activos podem ser administrados em associação ou separadamente.

A dosagem está compreendida no intervalo entre 20 a 200 mg/dia e de preferência é de 50 mg/dia para o MTHF (ou FTHF) e entre 100 a 2000 mg/dia e de preferência 400 mg/dia de SAME. Em adição, a partir dos ensaios clínicos descobriu-se que os melhores resultados são obtidos com uma proporção em peso de SAME/MTHF (ou FTHF) compreendida entre 10/1 e 4/1, e de preferência igual a cerca de 8/1.

Os distúrbios neurológicos durante o decurso da SIDA podem ser secundários a uma nova patogénica de natureza infecciosa, ou principal envolvendo o sistema nervoso central por meio de um mecanismo etiopatogénico que ainda não é bem conhecido.

W. J. J. J.

Neste segundo caso os indivíduos são afectados por:

- 1) encefalite subaguda associada com demência (Ver code 294.10, Axis I, Distúrbios mentais orgânicos associados com distúrbios físicos, Ver Axis III, ou para os quais a etiologia é desconhecida, de acordo com os critérios compreendidos no "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3ª Edição Revista, publicada pela American Psychiatric Association in 1987)
- 2) mielopatia vacuilar com paraparesis progressiva, ataxia, espasticidade e incontinência
- 3) leucoencefalopatia progressiva de múltiplos focos
- 4) neuropatias periféricas.

Em particular, com os pontos 1, 2, 3, e 4 existe uma diminuição constante adequada dos compostos essencial para o metabolismo das estruturas mielínicas (MTHF e SAMe) no fluido cefaloraquidiano com consequente desmielinação perivenular e de múltiplos focos do sistema nervoso central.

Com base numa série de dados já publicados, não existe dúvida da eficácia terapêutica do MTHF e FTHF e seus sais farmacologicamente aceitáveis em pacientes afectados por erros metabólicos genéticos específicos, tais como deficiência de 5,10-tetra-hidrofolato e di-hidropterina redutase, que estão associados à desmielinação do sistema nervoso central e retardação mental (R. Surtees et al., The Lancet, vol. 335, Março 1990). As características e vantagens da presente invenção tornar-se-ão mais aparentes a partir de descrição sumária dos en-

W. J. J. J.

saíam clínicos significativos escolhidos entre os estudos conduzidos usando as composições da presente invenção.

PARTE EXPERIMENTAL

O objectivo do estudo clínico abaixo apresentado, usando o processo duplo cego com o controlo de placebos foi o de verificar os efeitos terapêuticos da administração de MTHF e FTHF sob as manifestações clínicas e sobre as concentrações de MTHF, SAMe e neopterina nos flúidos de pacientes de SIDA com complicações neurológicas.

20 doentes hospitalizados tomaram parte, sendo estes de ambos os sexos e de idades compreendidas entre 24 e 41 anos (idade média 30,5), e para os quais o síndrome de Imunodeficiência adquirido foi diagnosticado de acordo com a definição do Center for Disease Control, Atlanta USA (Revisão das definições casuais do síndrome de Imunodeficiência adquirida - Revision of the case definitions of acquired immunodeficiency syndrome for national reporting - United States Morbidity and Mortality Weekly Report 34:373-75, 1985). De acordo com esta definição, os pacientes pertenciam ao grupo IV, subgrupo B (Tabela II). Todos os pacientes apresentavam sinais e sintomas clínicos evidentes do envolvimento do sistema nervoso central durante, pelo menos, um mês.

As características clínicas e demográficas dos 20 pacientes no princípio do estudo são apresentados na Tabela III.

Nenhum paciente se encontrava sob terapêutica anti-viral, antibiótica e/ou fármacos imunomoduladores ou sulfamidas, no

W. J. J. J.

No princípio do estudo clínico os pacientes foram submetidos a punção lombar para excluir a existência de qualquer infecção do sistema nervoso central e/ou para completar o diagnóstico. Nesta mesma ocasião foram determinadas as concentrações de SAMe, MTHF e neopterina no fluido por cromatografia líquida de alta resolução (HPLC). Os valores obtidos foram comparados com referenciados com os da população de indivíduos adultos submetidos a diagnóstico por punção lombar de outras patologias neurológicas não relacionadas com as alterações de metabolismo de neopterina ou do processo de transmetilação.

Examinamos a concentração de folato no fluido nos 20 pacientes HIV-positivos e descobrimos que os níveis de 5-MTHF e SAMe eram baixos pelo que os níveis de neopterina no fluido eram elevados em relação aos da população referência (Tabela IV).

TABELA II

SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO PARA A INFECÇÃO HIV

Grupo I	Infecção aguda
Grupo II	Infecção Assintomática
Grupo III	Linfadenopatia generalizada persistente
Grupo IV	Outras doenças
Subgrupo A	Doenças Constitucionais
Subgrupo B	Doenças Neurológicas
Subgrupo C	Doenças Infecciosas Secundárias
Categoria C-1	Doenças infecciosas secundárias específicas enunciadas pelo Center for Disease Control Surveil- lance Definition for AIDS
Categoria C-2	Outras doenças infecciosas secundárias específicas
Subgrupo D	Tumores secundários
Subgrupo E	Outras condições

W. J. J. J.

TABELA III

CARACTERISTICAS CLINICAS E DEMOGRAFICAS DOS 20 PACIENTES
AFECTADOS PELA SIDA (GRUPO IV, ~~BBB~~GRUPO B) NO INICIO DO
ESTUDO

Paciente	Idade	Sexo	Sintomas SNC	Tratamento
1	30	M	Hiporeflexia	MIHF+SAWe
2			Hipotonia, Babinski +	
2	24	M	Espesticidade	MIHF + SAWe
3	41	M	Demência Inicial (ID)	Placebo
4	29	M	Hipotonia	Placebo
5	32	F	Hipotonia, DL, Hiporeflexia	MIHF + SAWe
6	28	M	Distúrbios de sensibilidade Babinski +	Placebo
7	35	F	Hipotonia, ID	Placebo
8	31	M	Espesticidade , Babinski + Hiper-reflexia	MIHF + SAWe
9	25	F	Hipotonia	SAWe
10	28	F	Babinski +	MIHF
11	30	M	Demência	MIHF
12	30	M	Hiper-reflexia	MIHF
13	29	M	Distúrbios de sensibilidade	SAWe
14	32	M	Hiper-reflexia	SAWe
15	36	F	Babinski +	MIHF
16	28	M	Demência	SAWe
17	29	M	Espesticidade	MIHF

W. J. J. J.

18	34	M	Demência	FHF
19	24	F	Hipotonia	FHF
20	31	M	Distúrbios de sensibilidade	FHF

Grupo 1 : pacientes 1, 2, 5, 8.

Grupo 2 : pacientes 3,4,6,7

Grupo 3 : pacientes 10, 11, 12, 15.

Grupo 4 : pacientes 9, 13, 14, 16

Grupo 5 : pacientes 17, 18, 19, 20

W. J. J. J.

TABELA IV

CONCENTRAÇÕES DO FLUIDO ANTES DO INICIO E NO FIM DO ESTUDO

Paciente	SAMe (nmol/l) antes/depois	MIHF (nmol/l) antes/depois	Neoptertina (nmol/l) antes/depois
1	56 / 161*	14 / 94*	128 / 32*
2	45 / 170*	16 / 96*	170 / 28*
3	33 / 45 ^a	43 / 40 ^a	130 / 132 ^a
4	52 / 50 ^a	20 / 21 ^a	242 / 212 ^a
5	62 / 181*	12 / 110*	198 / 41*
6	72 / 65 ^a	40 / 33 ^a	120 / 132 ^a
7	48 / 52 ^a	22 / 18 ^a	96 / 102 ^a
8	58 / 182*	19 / 130*	202 / 44*
9	41 / 110\$	15 / 18\$	140 / 88\$
10	36 / 125 ¢	18 / 76 ¢	210 / 97 ¢ 24 m
11	35 / 96 ¢	24 / 69 ¢	131 / 53 ¢ 24 m
12	31 / 89 ¢	36 / 112 ¢	220 / 62 ¢ 24 m
13	50 / 162\$	21 / 25\$	172 / 64\$
14	54 / 171\$	41 / 44\$	151 / 49\$
15	48 / 91 ¢	33 / 89 ¢	159 / 57 ¢ 24 m
16	29 / 115\$	19 / 27\$	184 / 51\$
17	74 / 121 L	38 / 96 L	47 / 21 L
18	49 / 176 L	24 / 115 L	79 / 34 L
19	81 / 162 L	36 / 84 L	58 / 24 L
20	67 / 182 L	28 / 91 L	84 / 36 L

W. J. J. J.

População Referência

Média	250	95	16
Intervalo	172-450	20-211	3,2-47

* = Grupo 1 : pacientes 1, 2, 5, 8

2 = Grupo 2 : pacientes 3, 4, 6, 7

3 = Grupo 3 : pacientes 10, 11, 12, 15

4 = Grupo 4 : pacientes 9, 13, 14, 16

5 = Grupo 5 : pacientes 17, 18, 19 e 20.

Os pacientes foram então assinalados ao acaso em 5 grupos para tratamento nas últimas 4 semanas: Os pacientes do grupo 1 receberam SAME 1,4-butenodissulfonato a uma dose de 5 a 10 mg/Kg/dia i.v. mais MTHF a uma dose de 0,5- 1 mg/Kg/dia. Os pacientes do grupo 2 receberam placebo indistinguível pelo mesmo processo de administração que o usado para administrar SAME e MTHF. Os pacientes do grupo 3 receberam MTHF. Os pacientes do grupo 4 receberam SAME à mesma dose que as usadas para o tratamento com estes em associação e os pacientes do grupo 5 receberam MTHF.

As avaliações bioquímicas foram feitas no princípio e no fim do estudo. Quatro semanas depois do tratamento os níveis de folato e neopterina no fluido cefaloraquidiano foi medido (Tabela IV).

O processamento estatístico revelou que os valores de SAME e MTHF foram significativamente aumentados e os valores de neopterina diminuíram nos pacientes 1, 2, 3, 8, 10, 11, 12, 15, 17, 18, 19 e 20 (Grupos 1, 3, e 5). Os Pacientes 9, 13, 14 e 16 (grupo 4) mostraram um aumento significativo dos níveis de SAME e uma redução dos níveis de neopterina no fluido mas não se registou um aumento significativo nos níveis de MTHF em relação aos outros grupos. Os pacientes 3, 4, 6, e 7 (grupo 2) não revelaram variação significativa em folatos, SAME ou neopterina no fluido cefalorraquidiano em relação aos outros grupos (Figuras 1 e 2).

Certas escalas sugeridas para a investigação das funções comportamentais e mentais foram usadas para avaliação dos sintomas psiquiátricos. A avaliação dos sintomas neurológicos foi baseada numa avaliação clínica feita antes do início do tratamento (T_0) e periodicamente cada semana (T_1 , T_2 , T_3 e T_4).

Especificamente, foram usadas as seguintes escalas:

1) Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS)

2) Digit Span (Wechsler Adult Intelligence Scale Manual, Psychological Corporation, New York 1955), que consiste numa repetição crescente e decrescente de sequências numéricas aumentando o comprimento de leitura pelo examinador para o paciente.

Os aspectos que se seguem foram também avaliados como parâmetros de distúrbios neurológicos:

- a) reflexo de Babinski
- b) distúrbios de sensibilidade superficiais e "profundos".

estes testes foram conduzidos antes do início de tratamento (T_0) e no final do tratamento (T_4).

Os testes psicométricos revelaram uma diminuição geral das capacidades intelectuais, verbais e memória com compromisso grave de memória de termos curtos nos 20 pacientes antes do início do estudo.

O valor médio do W:A:I:S: para os 20 pacientes sob examinação foi de:

- verbal : 84
- performance : 39
- total : 85

Ao fim da primeira semana de tratamento os pacientes dos grupos 1, 3, 4 e 5 revelaram uma elevação marcada do humor e uma melhoria de memória e capacidade de atenção. Ao fim de duas semanas de tratamento a examinação neurológica revelou uma melhoria na fraqueza pirimidal e uma diminuição dos reflexos patológicos. A T_4 os valores médios de W. A: I. S. para os grupos 1, 3, 4 e 5 foram:

W. J. J. J.

- verbal : 104 (+20)
- performance : 98 (+9)
- total : 102 (+18)

Em contraste, o grupo 2 (placebo) não revelou melhoria significativa nos valores de W.A.I.S., sendo os valores médios destes os que seguem:

- verbal : 83
- performance : 88
- total : 84

De igual forma se verificaram modificações significativas na sintomatologia neurológica para este grupo (Tabela V).

W. J. J. J.

TABELA V

SINAIS NEUROLOGICOS AO TEMPO T₄

Paciente	Babinski*	Sensibilidade ^o	Demência
1	-	no	-
2	-	no	-
3	+	yes	+
4	+	yes	+
5	-	no	-
6	+	yes	+
7	+	yes	+
8	-	no	-
9	-	no	-
10	-	no	-
11	-	no	+
12	-	no	-
13	-	no	-
14	-	no	-
15	-	no	-
16	-	no	-
17	-	no	-
18	-	no	+
19	-	no	-
20	-	no	-

Legenda: *(+) presença (-) ausência

^o distúrbios superficiais e profundos de sensibilidade

W. J. J. J.

TABELA VI
JULGAMENTO TOTAL SOBRE A EFECTIVIDADE DOS TRATAMENTOS

Tempo 1 semana (T_1)				
	Período	Inutável	Melhorado	Muito melhorado
MIHF + SAm	-	2	2	-
SAm	-	2	2	-
MIHF	-	2	2	-
Placebo	-	3	1	-
FIHF	-	3	1	-
Tempo 2 semanas (T_2)				
	Período	Inutável	Melhorado	Muito melhorado
MIHF + SAm	-	1	3	-
SAm	-	1	3	-
MIHF	-	1	3	-
Placebo	1	3	-	-
FIHF	-	1	3	-
Tempo 4 semanas (T_4)				
	Período	Inutável	Melhorado	Muito melhorado
MIHF + SAm	-	-	3	1
SAm	-	1	3	-
MIHF	-	-	3	1
Placebo	1	3	-	-
FIHF	-	1	3	-

RESULTADOS

Os testes psicométricos, incluindo os W.A.I.S., revelaram melhorias estatisticamente significativas nos grupos 1, 3, 4 e 5 pelo efeito do tratamento com MTHF e SAMe em administração associada ou individual de acordo com a presente invenção. Particularmente, aos tempos T_3 e T_4 o teste W.A.I.S., o teste de rotação ascendente e descendente de dígitos revelou diferenças estatisticamente significativas.

Em contraste, o grupo de pacientes tratados com o placebo (Grupo 2) não revelaram modificações de qualquer espécie. A tolerância durante o tratamento foi boa para praticamente todos os pacientes excepto para um indivíduo do Grupo 1 (paciente 2) que se queixou de ligeira náusea durante os dias iniciais de tratamento. Esta condição foi resolvida espontaneamente e desapareceu posteriormente, apesar de ter sido continuada a administração do medicamento.

A Tabela VI mostra a valiação global da eficácia do tratamento aos tempos T_1 , T_2 e T_4 como expresso pelos médicos que efectuaram a terapia. Na formulação desta avaliação o médico tomou também em conta as condições dos pacientes e do pessoal paramédico. O número de respostas positivas ao tratamento com MTHF e SAMe quer em associação quer em monoterapia mostrou-se ser já estatisticamente significativo ao tempo T_2 e aumentado ao tempo T_4 (68% das respostas positivas ao tratamento).

As composições farmacêuticas da presente invenção compreendendo os três produtos como ingredientes activos, individualmente ou em mistura com excipientes líquidos ou sólidos farmacêuticamente aceitáveis e agentes auxiliares são adequados para uso sob a forma injectável ou oral. Como a combinação dos

três ingredientes activos numa única formulação normalmente não é suficientemente estável em função do tempo, é preferível preparar a combinação extemporaneamente no momento do uso das formulações terapêuticas dos ingredientes activos.

Os três ingredientes activos separados podem também ser administrados ao paciente, quer simultaneamente quer espaçados por um curto espaço de tempo.

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem apresentar-se sob a forma de ampola liofilizada em conjunto com um solvente apropriado, garrafas liofilizadas também em conjunto com um solvente apropriado, soluções injectáveis, comprimidos, pílulas, capsulas, cápsulas retard, comprimidos retard, comprimidos-resistentes, saquetas, xaropes extemporâneos, xaropes retard, e outras formas normalmente usadas no campo farmacêutico, com um teor total em ingrediente activo compreendido entre cerca de 20 a 200 mg.

Os exemplos que se seguem são apresentados como ilustração não limitativa da invenção, revelando-se composições farmacêuticas dos ingredientes activos individuais SAME, 5-MTHF, 5-PTHF que podem ser conjuntamente misturados no momento da administração para se obter a associação dos ingredientes activos de acordo com a presente invenção.

W. J. J. J.

COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS COMPREENDENDO UM UNICO INGREDIENTE
ACTIVO

EXEMPLO 1

Preparações injectáveis compreendendo 200mg de SAME como ingrediente activo:

A) Uma ampola compreende:

SAMe Dissulfato -p-toluenosulfato	*384 mg
*equivalente a 200 mg do ião SAMe	
Mannitol	240 mg

Uma ampola de solvente compreende:

L-lisina	300 mg
Hidróxido de Sódio	9 mg
H ₂ O para injectáveis	quanto baste para 5 ml

B) Uma ampola compreende:

SAMe 1,4 butenodissulfonato	*394 mg
*equivalente a 200 mg do ião SAMe	

Uma ampola compreende:

L-lisina	180 mg
Hidróxido de Sódio	4,5 mg
H ₂ O para injectáveis	quanto baste para 2,5 ml

W. J. J. J.

25

C) Uma ampola compreende:

SAMe 2,5-sulfato *333 mg

*equivalente a 200 mg do ião

Uma ampola de solvente compreende:

L-lisina 320 mg

Hidróxido de sódio 2 mg

Agua para injectáveis quanto baste para 5 ml

EXEMPLO 2

Preparações injectáveis compreendendo 400 mg de SAMe como ingrediente activo

A) Uma garrafa compreende:

SAMe dissulfato-toluenossulfonato *763 mg

*equivalente a 400 mg do ião

Uma ampola de solvente compreende:

L-lisina 600 mg

Hidróxido de sódio 18 mg

H₂O para injectáveis quanto baste para 10 ml

Infância

B) Uma garrafa compreende:

SAMe 1,4-butano-dissulfonato *788 mg

*equivalente a 400 mg do ião

Uma ampola compreende:

L-lisina 308 mg

Hidróxido de sódio 2,1 mg

H₂O para injectáveis quanto baste para 5 ml

C) Uma garrafa compreende:

SAMe 2,5-sulfato *640 mg

*equivalente a 400 mg do ião

Uma ampola de solvente compreende:

L-lisina 640 mg

Hidróxido de sódio 4 mg

H₂O para injectáveis quanto baste para 5 ml

W. F. F. F. F.

27

EXEMPLO 3

Preparações injectáveis compreendendo 50 mg de ácido 5-metil-tetrahidrofólico

A) Uma garrafa compreende:

ácido (+) L-5-metil-5,6,7,8-tetrahidrofólico (MTHF)

sal de sódio *55 mg

*equivalente a 50 mg de ácido

Glutathione 10 mg

Ácido cítrico 30 mg

Manitol 170 mg

Metil-p-hidroxibenzoato 1 mg

Hidróxido de sódio 17,7 mg

Uma ampola de solvente compreende:

H₂O para injectáveis quanto baste para 3,3 ml

B) Uma ampola compreende:

ácido (-) L-5-metil-5,6,7,8-tetrahidrofólico (MTHF)

sal de sódio 55 mg*

*equivalente a 50 mg de ácido

Glutathione 10 mg

Ácido cítrico 30 mg

Manitol 170 mg

Metil-p-hidroxibenzoato 1 mg

Hidróxido de sódio 17,7 mg

W. J. J. J.

28

Uma ampola de solvente compreende:

H₂O para injeções quanto baste para 3,3 ml

EXEMPLO 4

Composições injectáveis compreendendo 50 mg de ácido (+)L-5-metil-5,6,7,8-tetrahidrofólico (MTHF) (ou ácido folínico) como ingrediente activo.

A) Uma ampola compreende:

Folinato de Cálcio 55 mg

*igual a 50 mg de ácido folínico

Glutathione 10 mg

Ácido cítrico 30 mg

Manitol 170 mg

Metil-p-hidroxibenzoato 1 mg

Hidróxido de sódio 17,7 mg

Uma ampola compreende:

H₂O para injectáveis quanto baste para 3,3 ml

W. J. J. J.

EXEMPLO 5

Composições injectáveis compreendendo ácido (-)L-5-formil-
-5,6,7,8-tetrahidrofólico como ingrediente activo.

A) Uma ampola compreende:

Folinato de cálcio	55 mg
*igual a 50 mg de ácido	
Glutathione	10 mg
Ácido cítrico	30 mg
Manitol	170 mg
Metil-p-hidroxibenzoato	1 mg
Hidróxido de Sódio	17,7 mg

Uma ampola de solvente compreende:

H ₂ O injectáveis	quanto baste para	3,3 ml
------------------------------	-------------------	--------

W. J. J. J. J.

PREPARAÇÕES ORAIS

EXEMPLO 6

Composições orais compreendendo 200 mg de SAME como ingrediente activo.

A) NUCLEO:

SAME dissulfato-p-tolueno	*384 mg
*equivalente a 200 mg do ião SAME	
Manitol	130 mg
Levilite	10 mg
Bicarbonato de Sódio	10 mg
Estearato de Mg	7 mg

REVESTIMENTO:

Polivinilpirrrolidona	4 mg
Dietilftalato	2 mg

PELICULA:

Acetofthalato de celulose	12,76 mg
Dietilftalato	4,09 mg
Silicone HK 15A	1,15 mg

W. J. J. J.

31

B) NUCLEO:

SAMe 1,4-butadieno-dissulfonato	*394 mg
*equivalente a 200 mg de ião	
Celulose microcristalina (AVICEL PH102)	98 mg
Silica (AEROSIL 200)	1 mg
Estearato de Mg	7 mg

PELICULA:

Acetoftalato de celulose	12,76 mg
Dietilftalato	4 mg
Silicone HK 15A	1,15 mg

EXEMPLO 7

Preparações orais compreendendo 400 mg de SAMe como ingrediente activo.

A) NUCLEO:

SAMe 2,5-Sulfato	*688 mg
*equivalente a 400 mg de ião	
Silica (AEROSIL 200)	3 mg
Celulose Microcristalina (AVICEL PH 102)	215 mg
Estearato de Mg	14 mg

C. Ferreira

PELICULA:

Acetofatalato de celulose	25,52 mg
Dietilftalato	8,18 mg
Silicone HK 15A	2,30 mg

EXEMPLO 8

Preparações orais compreendendo 50 mg de ácido-5-metil-tetra-hidrofólico como ingrediente activo.

A) NUCLEO:

ácido (+)L-5-formil-5,6,7,8-tetrahidrofólico	
sal de cálcio	*55 mg
*equivalente a 50 mg de ácido	
Celulose Microcristalina (AVICEL PH 102)	80 mg
Lactose seca por pulverização	56 mg
Estearato de Mg	2 mg

PELICULA:

Acetofatalato de celulose	8,5 mg
Silicone HK 15A	0,75 mg

W. J. ...

EXEMPLO 9

Preparação oral compreendendo 50 mg de ácido (+) L-5-formil-5,6,7,8-tetrahidrofólico como ingrediente activo,

A) NUCLEO:

Folinato de cálcio	*55 mg
*equivalente a 50 mg de ácido	
Celulose Microcristalina (AVICEL PH 102)	80 mg
Lactose seca por pulverização	51 mg
Estearato de Magnésio	2 mg

PELICULA:

Acetoftalato de celulose	8,5 mg
Dietilftalato	2,75 mg
Silicone HK 15A	0,75 mg

W. J. J. J.

EXEMPLO 10

Preparação oral compreendendo 50 mg de ácido metil-tetra-hidrofólico como ingrediente activo.

A) NUCLEO:

Ácido (-) L-5-Metil-5,6,7,8-tetrahidrofólico

sal de cálcio 55 mg

*igual a 50 mg de ácido

Celulose Microcristalina (AVICEL PH 102) 80 mg

Lactose seca por pulverização 56 mg

Estearato de Magnésio 2 mg

PELICULA:

Acetoftalato de celulose 3,5 mg

Silicone HK 15 A 0,75 mg

Exemplo

EXEMPLO 11

Preparação oral compreendendo 50 mg de ácido (-) L-5-formil-5,6,7,8-tetrahidrofólico como ingrediente activo.

A) NUCLEO:

Folinato de cálcio	55 mg
*igual a 50 mg de ácido	
Celulose Microcristalina (AVICEL PH 102)	80 mg
Lactose seca por pulverização	51 mg
Estearato de Magnésio	2 mg

PELICULA:

Acetofthalato de celulose	8,5 mg
Dietilftalato	2,75 mg
Silicone HK 15A	0,75 mg

REIVINDICAÇÕES:

1a. Processo para a preparação de composições farmacêuticas para a terapia de afecções neurológicas em doentes com SIDA, que contém, como ingrediente activo, pelo menos, um composto escolhido do grupo que consiste em sais de S-adenosilmetionina, ácido 5-metiltetra-hidrofólico e ácido 5-formiltetra-hidrofólico e os seus sais, caracterizado pelo facto de se misturar, como substância activa, pelo menos um composto escolhido do grupo formado por sais de S-adenosilmetionina, ácido 5-metiltetra-hidrofólico e ácido 5-formiltetra-hidrofólico e os seus sais, com um excipiente farmacêuticamente aceitável.

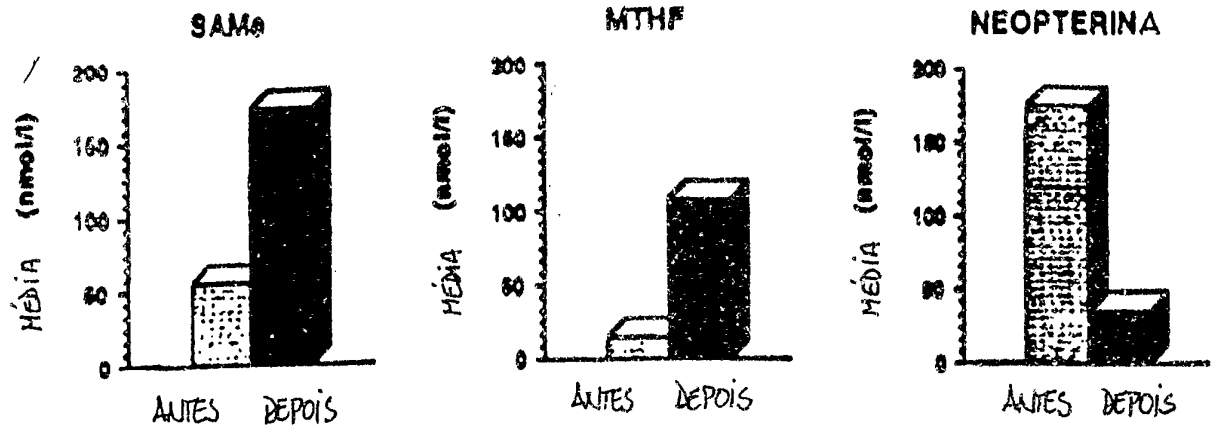
2a. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de, quando a substância activa é constituída por uma mistura de sal de S-adenosil-L-metionina e um derivado do ácido tetra-hidrofólico, a proporção em peso entre o sal de S-adenosil-L-metionina e ácido 5-metil-tetra-hidrofólico ou ácido 5-formiltetra-hidrofólico estar compreendida, de preferência entre cerca de 10 : 1 e 4 : 1.

3a. Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo facto de a referida proporção em peso ser igual a 8 : 1.

4a. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de as composições farmacêuticas finais conterem uma quantidade de substância activa de preferência compreendida entre 20 e 2000 mg.

Desenhos 2-Nº1

GRUPO 1 (MTHF + SAMe)



GRUPO 2 (PLACEBO)

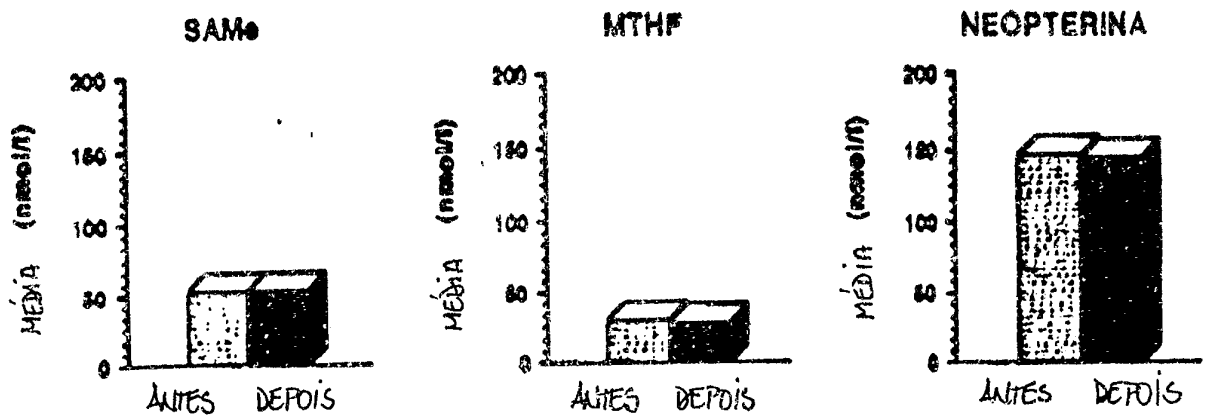
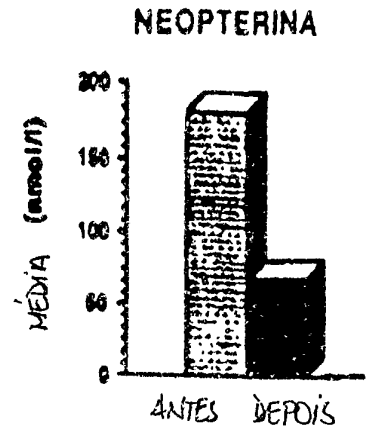
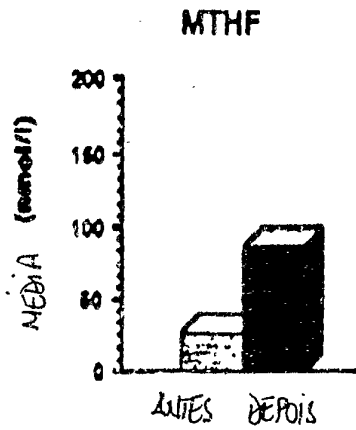
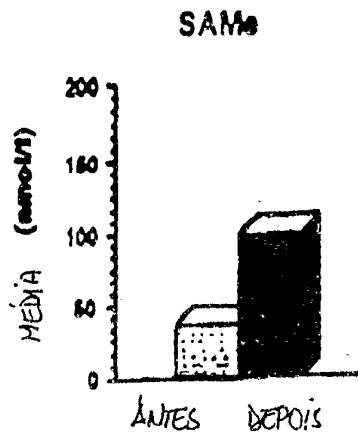


FIG. 1

DESENHOS 2 - Nº 2

GRUPO 3 (MTHF)



GRUPO 4 (SAMe)

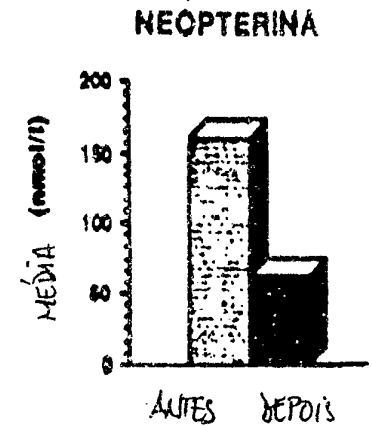
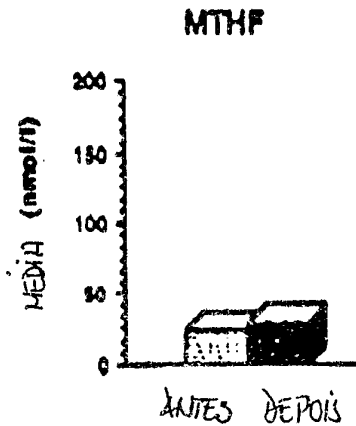
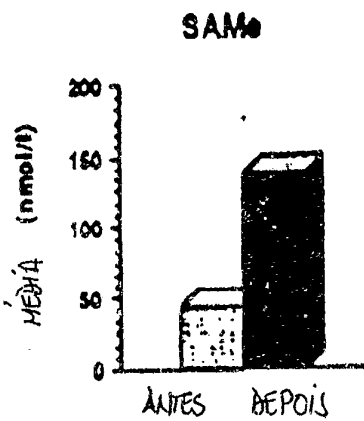


FIG. 2