

(11) Número de Publicação: **PT 2156840 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/58 (2011.01) **A61P 11/02** (2011.01)
A61P 27/14 (2011.01) **A61K 9/00** (2011.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 1995.01.26	(73) Titular(es): SCHERING CORPORATION 2000 GALLOPING HILL ROAD KENILWORTH, NJ 07033-0530 US
(30) Prioridade(s): 1994.01.27 US 188372	
(43) Data de publicação do pedido: 2010.02.24	
(45) Data e BPI da concessão: 2011.08.10 199/2011	(72) Inventor(es): IMTIAZ A. CHAUDRY US NAGAMANI NAGABHUSHAN US JAMES E. PATRICK US MITCHELL CAYEN US JOEL A. SEQUEIRA US
	(74) Mandatário: MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA AV LIBERDADE, Nº. 69 1250-148 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **UTILIZAÇÃO DE FUROATO DE MOMETASONA PARA TRATAR DOENÇAS PULMONARES E DAS VIAS RESPIRATÓRIAS**

(57) Resumo:

A INVENÇÃO REFERE-SE A UMA SUSPENSÃO AQUOSA DE FUROATO DE MOMETASONA PARA A PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENTO DESTINADO AO TRATAMENTO INTRANASAL DA RINITE ALÉRGICA EM QUE A QUANTIDADE DE FUROATO DE MOMETASONA ADMINISTRADA OSCILA ENTRE 200 E 400 MCG/DIA.

RESUMO**"UTILIZAÇÃO DE FUROATO DE MOMETASONA PARA TRATAR DOENÇAS
PULMONARES E DAS VIAS RESPIRATÓRIAS"**

A invenção refere-se a uma suspensão aquosa de furoato de mometasona para a preparação de um medicamento destinado ao tratamento intranasal da rinite alérgica em que a quantidade de furoato de mometasona administrada oscila entre 200 e 400 mcg/dia.

DESCRIÇÃO

"UTILIZAÇÃO DE FUROATO DE MOMETASONA PARA TRATAR DOENÇAS PULMONARES E DAS VIAS RESPIRATÓRIAS"

INTRODUÇÃO À INVENÇÃO

Esta invenção refere-se à utilização de um furoato de mometasona em suspensão aquosa para a preparação de medicamentos para o tratamento intranasal uma vez ao dia que tratam uma doença das vias respiratórias superiores e inferiores e pulmões que responde a corticosteróides, a qual é denominada de rinite alérgica na ausência substancial de absorção sistémica na corrente sanguínea do furoato de mometasona e dos efeitos secundários associados a tal absorção sistémica.

O furoato de mometasona é um corticosteróide aprovado para utilização dermatológica tópica para tratar manifestações inflamatórias e/ou pruriginosas de dermatoses que respondem a corticosteróides. O composto pode ser preparado de acordo com os procedimentos revelados nas Patentes norte-americanas N° 4.472.393, 4.731.447, e 4.873.335.

Certos corticosteróides, por exemplo, dipropionato de beclometasona encontram-se comercialmente disponíveis para o tratamento de doenças das vias respiratórias e pulmões tais como rinite e asma brônquica. No entanto, o estado da técnica ensina que nem todo o corticosteróide que tem actividade anti-inflamatória tópica é activo no tratamento de rinite e/ou asma. Além disso, ainda que um corticosteróide topicamente activo possa exhibir actividade no tratamento de asma brônquica, a utilização a longo prazo de tais esteróides tem sido limitada pela ocorrência de graves efeitos secundários sistémicos, incluindo supressão do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA). A introdução de esteróides topicamente activos administrados por

inalação pressurizada de dose controlada tem reduzido enormemente, mas não eliminado os efeitos secundários do sistema prejudiciais de terapêutica com esteróides no tratamento de asma. Infelizmente, no entanto, uma porção grande de uma dose de corticosteróide inalado é engolida pelo doente. Uma vez que certos corticosteróides estão prontamente biodisponíveis, a porção engolida da dose pode alcançar a circulação sistémica através do tracto gastrointestinal e pode causar efeitos secundários sistémicos não desejados. Alguns corticosteróides actualmente aprovados para tratar asma possuem biodisponibilidade sistémica após ingestão oral de mais de 10% (budesonido) ou mesmo 20% (acetonido de triamcinolona e flunisolida) da dose de inalação. Assim, um esteróide topicamente activo que não se encontra prontamente biodisponível proporcionaria uma vantagem terapêutica sobre outros corticosteróides topicamente activos que se encontram mais biodisponíveis sistematicamente e seria também superior a qualquer corticosteróide administrado oralmente pela deglutição oral de, por exemplo, uma solução, comprimido ou cápsula.

O documento EP-A-0518601 e o documento EP-A-0518600 referem-se ambos a formulações em aerossol não de clorofluorocarbono que contêm um medicamento que pode ser furoato de mometasona e a utilização das formulações para tratar a asma.

Wang *et al.*, "A Sensitive Enzyme Immunoassay (EIA) for Quantitation of Mometasone Furoate (SCH 32088) Directly in Biological Fluids", *Faseb J.*, Vol. 6, N° 4, 1992, página A1302, XP002183700-Resumo" abordam um imunoensaio enzimático competitivo para a determinação directa de furoato de mometasona em plasma humano. A formulação utilizada é uma solução de furoato de mometasona administrada por deglutição oral ao doente.

Lee et al., "Anti-Inflammatory Steroids: Research Trends and New Compounds", *Drugs today*, Vol. 25, Nº 9, Setembro de 1989 (1989-09), páginas 577-588, XP002183702, página 580, coluna da esquerda" identificam grupos grandes de esteróides anti-inflamatórios incluindo furoato de mometasona.

A descoberta dum corticosteróide eficaz para o tratamento de doenças como a asma com efeitos secundários sistémicos baixos é imprevisível. Por exemplo, o tipedano corticosteróide exibiu não apenas uma actividade anti-inflamatória inicial boa contra a asma assim como efeitos secundários sistémicos baixos. No entanto, o desenvolvimento do tipredano para tratar a asma foi descontinuado, uma vez que ensaios clínicos realizados não demonstraram um nível de eficácia no tratamento da asma, o que seria considerado terapeuticamente útil. Foi recentemente divulgado que o propionato de butixocorte, um corticosteróide anti-inflamatório tópico potente com efeitos secundários sistémicos baixos registados, que se encontra em desenvolvimento (Fase II) para tratar asma brônquica crónica. Enquanto os resultados clínicos actualmente disponíveis dos estudos da Fase II mostram que o propionato de butixocorte possui alguma eficácia, resta ainda verificar se a eficácia no tratamento da asma será suficiente para justificar a continuação do desenvolvimento clínico.

Assim, seria desejável encontrar um corticosteróide que fosse terapeuticamente eficaz no tratamento de doença das vias respiratórias e pulmões, tais como asma e o qual exibisse igualmente uma biodisponibilidade baixa e efeitos secundários sistémicos baixos quando administrado intranasalmente ou por inalação oral.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona a utilização de uma suspensão aquosa de furoato de mometasona para utilização como um medicamento para o tratamento intranasal eficaz de rinite alérgica definida na reivindicação 1 e reivindicações 2 a 5 dependentes.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A Figura 1 ilustra graficamente a variação ao longo do tempo (medida em horas) das concentrações plasmáticas de radioatividade total (medida em ng-eq/mL) a seguir à administração de furoato de mometasona marcado com trítio por várias formulações e vias de administração a voluntários masculinos. A curva colocada em gráfico com os círculos escurecidos (•) representa as variações de concentrações plasmáticas ao longo do tempo após administração de fármaco radiomarcado pela suspensão oral; a curva colocada em gráfico com círculos abertos (○) representa a variação de concentrações plasmáticas ao longo do tempo após administração de fármaco pela preparação para pulverização nasal; a curva colocada em gráfico com os quadrados escurecidos (■) representa a variação de concentrações plasmáticas ao longo do tempo após administração por um inalador pressurizado de dose controlada; a curva colocada em gráfico com os quadrados abertos (□) representa a variação de concentrações plasmáticas ao longo do tempo após administração de fármaco por Gentlehaler; a curva colocada em gráfico com os triângulos escurecidos (▲) representa a variação de concentrações plasmáticas ao longo do tempo após administração de fármaco pela via intravenosa e a curva colocada em gráfico com os triângulos abertos (△) representa as variações de plasma concentração ao longo do tempo após administração do fármaco radiomarcado via

solução oral. Vide Quadros na secção de Resultados abaixo no presente documento.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO E DAS FORMAS DE REALIZAÇÃO PREFERIDAS

Embora corticosteróides tenham sido eficazes no tratamento de doenças das vias respiratórias tais como asma, tal tratamento com corticosteróides pode com frequência causar efeitos secundários sistémicos tais como supressão de função de eixo hipotálamo-pituitária-adrenocortical ("HPA") por meio de redução da produção de corticotropina (ACTH), que por sua vez leva a uma secreção de cortisol reduzida pela glândula adrenal.

Descobriu-se surpreendentemente que o furoato de mometasona exhibe efeitos anti-inflamatórios superiores no tratamento de doenças das vias respiratórias, tais como rinite alérgica por meio da acção sobre as superfícies das vias respiratórias superior e inferior e pulmões ao mesmo tempo em que tem um efeito sistémico substancialmente mínimo. A minimização substancial do efeito sistémico de furoato de mometasona, administrado intranasalmente ou por inalação oral, foi medida pelo perfil de metabólito em Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) de radioactividade em plasma de furoato de mometasona, seu metabolismo de primeira passagem substancialmente completo (>98%) no fígado e por uma redução mínima em níveis de secreção de cortisol.

Quando o furoato de mometasona é administrado por inalação nasal, existe ausência substancial de absorção de maneira sistémica na corrente sanguínea de furoato de mometasona, isto é, não existe essencialmente nenhum fármaco parentérico (substancialmente menos de 1% de furoato de mometasona) que alcança a corrente sanguínea do tracto gastrointestinal. Qualquer furoato de mometasona

encontrado na corrente sanguínea após ter sido administrado por inalação nasal já passou através do tecido dos pulmões e/ou tecido das vias respiratórias. Portanto, não existe fármaco "desperdiçado" (isto é, fármaco que alcança o tecido relevante nos pulmões e/ou vias respiratórias somente via a corrente sanguínea). Assim, o furoato de mometasona é um fármaco ideal para tratar doenças das vias respiratórias e pulmões, tais como asma e rinite alérgica.

Além do perfil de segurança soberbo exibido pelo furoato de mometasona administrado aos doentes com rinite alérgica de acordo com a presente invenção, o furoato de mometasona também exhibe um nível inesperado de eficácia no tratamento de rinite alérgica mais alto do que o perfil de segurança soberbo sugeriria.

O termo "doença de resposta a corticosteróides das vias respiratórias e pulmões", tal como presentemente utilizado, significa aquelas doenças alérgicas das vias respiratórias superior e inferior ou dos pulmões que são tratáveis com a Administração de corticosteróides tais como furoato de mometasona. As doenças típicas de resposta a corticosteróides incluem asma rinite alérgica e não alérgica assim como doenças proliferativas não malignas e inflamatórias das vias respiratórias e pulmões.

Os métodos da presente invenção são úteis para o tratamento da rinite alérgica

O termo "rinite alérgica", como é utilizado no presente documento, significa qualquer reacção alérgica da mucosa nasal e inclui febre dos fenos (rinite alérgica sazonal) e rinite perene (rinite alérgica não sazonal) que são caracterizadas por espirro sazonal ou perene, rinorreia, congestão nasal, prurido e comichão nos olhos, rubor e lacrimejamento.

O furoato de mometasona administrado intranasalmente para tratar doença das vias respiratórias superior e inferior e/ou pulmões pode ser utilizado como monoterapêutica ou como terapêutica adjuvante com, por exemplo, cromolina sódica ou nedocromil sódico (disponível pela Fisons); agentes imunossupressores tais como metotrexato de sódio (disponível pela Astra Pharmaceutical Products, Inc.), ouro oral, ou ciclosporina A (disponível pela Sandoz sob o nome comercial SANDIMMUNE®); broncodilatadores tais como albuterol (disponível pela Schering Corporation sob o nome comercial PROVENTIL®) ou teofilina (disponível pela Key Pharmaceuticals da Schering Corporation sob o nome comercial Theo-Dur®).

O furoato de mometasona pode igualmente ser administrado em quantidades medidas específicas na forma de uma suspensão aquosa por meio da utilização de um frasco de pulverização por bomba tal como os frascos utilizadas para administrar a preparação VANCENASE AQ® para pulverização nasal bem como o frasco de pulverização revelado no depósito de desenho da Schering Corporation Industrial DM/026304, registado pela União de Haia a 1 de Junho de 1993 (ambos disponíveis pela Schering Corporation). As composições suspensão aquosa da presente invenção podem ser preparadas pela mistura de furoato de mometasona ou furoato de mometasona mono-hidratado (preferentemente furoato de mometasona monohidrato) com água e outros excipientes farmacologicamente aceitáveis. Vide Pedido de Patente internacional N° PCT/US91/06249 especialmente os Exemplos 1-5 para a preparação de furoato de mometasona mono-hidratado e suspensões aquosas que contêm o mesmo. As suspensões aquosas da invenção podem conter desde aproximadamente 0,01 até 10,0 mg, preferentemente de 0,1 a 10,0 mg de furoato de mometasona mono-hidratado por grama de suspensão. As composições de suspensão aquosa de acordo com a presente invenção podem conter, entre outros, água,

agentes auxiliares e/ou um ou mais dos excipientes, tais como: agentes de suspensão, por exemplo, celulose microcristalina, carboximetilcelulose de sódio, hidroxpropilmetil celulose; agentes humectantes, por exemplo, glicerina e propilenoglicol; ácidos, bases ou substâncias tampão para ajustar o pH, por exemplo, ácido cítrico, citrato de sódio, ácido fosfórico, fosfato de sódio bem como misturas de tampões citrato e fosfato; surfactantes, por exemplo, Polissorbato 80; e conservantes antimicrobianos, por exemplo, cloreto de benzalcônio, álcool feniletílico e sorbato de potássio.

Com base no julgamento do médico assistente, a quantidade de furoato de mometasona administrada e o regime de tratamento utilizado serão, obviamente, dependentes da idade, sexo e histórico médico do doente a ser tratado, severidade da condição de doença asmática específica ou pulmonar não maligna, e a tolerância do doente ao regime de tratamento como evidenciado por toxicidade local (por exemplo, irritação nasal e/ou hemorragia) e por efeitos secundários sistêmicos (por exemplo, nível de cortisol). O cortisol (também referidos como hidrocortisona) é o principal glucocorticosteróide natural elaborado pelo córtex adrenal.

Para o tratamento de rinite alérgica, a quantidade de furoato de mometasona substancialmente não sistematicamente biodisponível que pode ser administrada como uma suspensão aquosa encontra-se no intervalo de aproximadamente 200 a 400 microgramas ("mcg") em doses únicas ou divididas.

No tratamento de rinite alérgica, a suspensão aquosa de furoato de mometasona pode ser administrada intranasalmente pela inserção de um dispositivo apropriado (tal como o frasco de pulverização por bomba utilizada para administrar a preparação Vancenase AQ® para pulverização nasal bem como o frasco de pulverização revelado no depósito de desenho de Schering Corporation Industrial

DM/026304 registado a 1 de Junho de 1993) em cada narina. O fármaco activo é então expelido (dispositivo para pulverização nasal) ou poderia ser inalado por via nasal (fungado) como um pó. A eficácia é geralmente avaliada numa maneira de dupla ocultação por uma redução em sintomas nasais (por exemplo, espirro, comichão, congestão, e descarga). Outras medições objectivas (por exemplo, fluxo de pico nasal e resistência) podem ser utilizadas como índices de suporte de eficácia.

Para o tratamento de doenças alérgicas das vias respiratórias inferiores e parênquima pulmonar, podem ser utilizadas os seguintes intervalos de dosagem: para suspensão aquosa para inalação, o intervalo de dosagem preferida é de 25 a 800 $\mu\text{g}/100\mu$ e as dosagens são 25, 50, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 300, 400, 500 e 800 $\mu\text{g}/100\mu$ de furoato de mometasona em doses individuais ou divididas. O furoato foi considerado como seguro e eficaz no tratamento de rinite alérgica, por exemplo, rinite alérgica sazonal desde 25 microgramas até 1600 microgramas administradas uma vez ao dia; o intervalo de dosagem preferido é de 25-800 microgramas um dia, embora não se verifique topicamente uma melhora no tratamento acima de 400 microgramas por dia. As dosagens mais preferidas são 25, 50 e 100 microgramas administradas duas vezes em cada narina, uma vez ao dia para uma dose total por dia de 100, 200 e 400 μg . Tipicamente 2-4 mL da suspensão aquosa de furoato de mometasona mono-hidratado poderá ser colocada num recipiente de nebulizador de plástico e o doente inalaria a mesma durante 2-10 minutos. A dosagem total colocada neste recipiente encontrar-se-ia no intervalo de 300-3000 μg . Para qualquer via de administração, podem ser utilizadas doses individuais ou divididas. Por exemplo, quando é utilizado um inalador pressurizado de dose controlada para administração, por exemplo, 500 μg de furoato de mometasona aerossolizada, uma vez ao dia, seriam

normalmente utilizadas duas pulverizações de 250 mcg para administrar o fármaco aerossolizado. Quando é utilizado um recipiente de nebulizador de plástico para administrar, por exemplo, 200 microgramas ao dia de uma suspensão aquosa de furoato de mometasona, seriam normalmente utilizadas duas bombadas de 50 microgramas em cada narina para administrar o fármaco. Quando é utilizado um inalador pressurizado de dose controlada para administração de, por exemplo, 200 mcg de furoato de mometasona anidro, serão normalmente utilizadas duas bombadas de 500 mcg de uma mistura de 100 mcg de furoato de mometasona e 400 mcg de lactose uma vez ao dia, para administrar a dose aerossolizada.

A eficácia dos métodos da presente invenção podem igualmente ser mostradas clinicamente em mamíferos, por exemplo, humanos afetados com ou susceptíveis de doença proliferativa não maligna e/ou inflamatória, tal como fibrose pulmonar idiopática ou utilizando doentes com, *inter alia*, os seguintes critérios de admissão: 1. Um estatuto de desempenho de Karnofski melhorado; (2) função pulmonar adequada para ser submetido satisfatoriamente ao tratamento de inalação requerido tal como evidenciado por (a) um volume expiratório forçado melhorado (FEV) e (b) uma capacidade vital forçada melhorada (FVC) e (3) inexistência de infecções sistémicas graves e/ou febre.

Esperam-se igualmente resultados semelhantes para os obtidos no tratamento da asma.

RESULTADOS

O furoato de mometasona (por via intranasal na forma de uma suspensão aquosa de furoato de mometasona mono-hidratado) foi utilizado para tratar doentes com rinite alérgica sazonal. O termo "rinite alérgica sazonal", como é utilizado no presente documento, significa uma resposta de hipersensibilidade a pólenes sazonais caracterizada por

inflamação das membranas mucosas nasais, descarga, espirro e congestão nasal.

Vários estudos de fase I foram concluídos utilizando a preparação aquosa para formulação de suspensão para pulverização nasal de furoato de mometasona mono-hidratado. Num estudo aleatório de segurança e tolerância, com duplo ocultamento, com dose individual crescente controlada por placebo, a preparação aquosa para formulação de suspensão para pulverização nasal foi administrada a oito voluntários, do sexo masculino, saudáveis. As doses foram administradas às 11 pm, e concentrações de cortisol no plasma foram medidas durante o seguinte período de 24 horas. Em comparação ao placebo, o furoato de mometasona em doses de 1000 mcg, 2000 mcg, e 4000 mcg não afectaram significativamente a área de 24 h sob a curva perfil de cortisol em plasma (AUC 0-24).

Num estudo de doses múltiplas de acompanhamento, 48 voluntários masculinos normais foram colocados em painel num estudo de grupo paralelo aleatório, com ocultação de terceira parte controlado por princípio activo e placebo. Doze voluntários, em cada de quatro grupos, receberam um dos seguintes tratamentos durante 28 dias: A) preparação aquosa para formulação de suspensão para pulverização nasal intranasal de furoato de mometasona mono-hidratado, 400 mcg/dia; B) Preparação aquosa para formulação de suspensão para pulverização nasal intranasal de furoato de mometasona mono-hidratado, 1600 mcg/dia; C) Placebo intranasal; D) Prednisona oral, 10 mg/dia. Todos os tratamentos foram administrados como dose uma vez ao dia na manhã. A preparação aquosa de furoato de mometasona para formulação para pulverização nasal foi bem tolerada, e todos os doentes concluíram o estudo. Nenhuma das 2 doses da preparação aquosa de furoato de mometasona para formulação para pulverização nasal foi associada a quaisquer mudanças na secreção de cortisol em comparação com placebo.

Além disso, um estudo do metabolismo, excreção e absorção de dose única utilizando 200 mcg de ³H-furoato de mometasona como a preparação para formulação para pulverização nasal foi realizado em 6 voluntários, do sexo masculino, normais. Quando a absorção sistémica (com base na excreção urinária) foi comparada com uma dose administrada intravenosamente de ³H-furoato de mometasona, o resultado foi 8%. As concentrações plasmáticas de fármaco parentérico poderiam não ser determinadas por perfil de metabolização porque os níveis de radioactividade em plasma se encontravam abaixo do limite de quantificação. Estes dados são consistentes com substancialmente menos de 1% de biodisponibilidade de furoato de mometasona. Vide os Quadros 1 a 2 abaixo da presente invenção.

Num estudo de segurança e eficácia com variação de dose, a preparação aquosa de furoato de mometasona para a formulação para pulverização nasal em doses de 50 mcg/dia, 100 mcg/dia, 200 mcg/dia, 800 mcg/dia ou placebo foi administrado a 480 doentes com rinite alérgica sazonal durante 4 semanas. Todos os tratamentos foram bem tolerados; os resultados de análise estatística indicaram que todas as doses de furoato de mometasona foram eficazes em relação ao placebo. Estes resultados mostraram que a administração de uma suspensão aquosa de furoato de mometasona como uma preparação para pulverização nasal aos doentes com rinite alérgica sazonal foi eficaz, bem tolerada com pouco potencial para efeitos secundários sistémicos e consistentes com a baixa biodisponibilidade oral de furoato de mometasona.

O termo "aparecimento rápido de acção no tratamento de rinite alérgica ou sazonal alérgica", como é utilizado no presente documento, significa que existe uma redução clínica e estatisticamente significativa na pontuação de sintoma nasal total desde a análise inicial para os doentes com rinite alérgica sazonal tratados com preparação de

furoato de mometasona para pulverização nasal com aparecimento médio a moderado ou alívio completo em aproximadamente 3 dias (35,9 horas) em comparação com as 72 horas para os doentes tratados com uma preparação placebo para pulverização nasal. Estes resultados foram obtidos num estudo de grupo paralelo controlado por placebo multicêntrico de dupla ocultação aleatória para caracterizar o período entre iniciação de dosagem com preparação de furoato de mometasona para pulverização nasal e aparecimento de eficácia clínica como é medida pela pontuação de sintoma nasal total em doentes sintomáticos com rinite alérgica sazonal. O estudo durou 14 dias. Foram utilizados, para análise, dados de 201 doentes.

A. Avaliações Clínicas

1. Rinite de Alergia Sazonal

a. Sinais e sintomas foram classificados individualmente pelo doente no cartão diário, e pelo investigador ou criador do Rastreo e Análise inicial (Dia 1), Dia 4, Dia 8, e Dia 15 após tratamento.

Sinais e Sintomas de Rinite

<u>Nasal</u>	<u>Não Nasal</u>
Entupimento/congestão nasal	Prurido/ardor nos olhos
Rinorreia (descarga nasal/nariz escorrendo)	Lágrima/olhos lacrimejantes
Comichão Nasal,	Vermelhidão dos olhos
	Comichão nos ouvidos ou palato

Espirro

Todos os sintomas (nasais e não nasais) foram classificados pelo investigador ou criador de acordo com a seguinte escala:

0 = Nenhum:	Ausência de sinais/sintomas evidentes
1 = Ligeiro:	Sinais/sintomas estão claramente presentes, mas reconhecimento mínimo;

- facilmente tolerados
- 2 = Moderado: Reconhecimento evidente de sinais/sintomas que são incómodos, mas toleráveis
- 3 = Grave: Sinais/sintomas são difíceis de tolerar; podem causar interferência nas actividades quotidianas e/ou sono

2. Condição Global de Rinite alérgica sazonal

A condição global de rinite foi avaliada pelo investigador ou criador e doente ao mesmo tempo que os respectivos sintomas, tendo sido a condição pontuada de acordo com os seguintes critérios:

- 0 = Nenhum: Ausência de sinais/sintomas evidentes
- 1 = Ligeiro: Sinais/sintomas estão claramente presentes, mas reconhecimento mínimo; facilmente tolerados
- 2 = Moderado: Reconhecimento evidente de sinais/sintomas que são incómodos, mas toleráveis
- 3 = Grave: Sinais/sintomas são difíceis de tolerar; podem causar interferência nas actividades quotidianas e/ou sono

Para efeitos de qualificação para aleatorização, um doente deve ter tido:

1. Congestão nasal > 2 (moderado) em tanto no Rastreio como na Análise inicial.
2. Pontuação total dos quatro sintomas nasais > 7 tanto no Rastreio como na Análise inicial.
3. Condição Global > 2 (moderado) tanto no Rastreio como na Análise inicial.

Nas visitas após Análise inicial, as avaliações incluíam o período de tempo inteiro desde a última visita, até e incluindo o momento das observações actuais.

2. Fármaco - Foi dado, a cada doente, um frasco de pulverização nasal dosificada por bomba que contém uma suspensão aquosa de furoato de mometasona ou placebo. As instruções de dosagem no frasco indicavam, ao doente, a administração de 2 pulverizações do fármaco (50 mcg/pulverização de furoato de mometasona) ou placebo em cada narina uma vez ao dia, cada manhã.

4. Eficácia clínica

1. Parâmetros

Após a visita de Análise inicial, cada doente foi instruído a introduzir no seu diário a informação sobre o momento do aparecimento de alívio nasal e nível de alívio de sintoma nasal como nenhum alívio, ligeiro, moderado, acentuado, ou completo.

Na Análise inicial e em cada visita de acompanhamento, o médico avaliou os seguintes sinais e sintomas de rinite alérgica, pontuada como 0 = nenhum, 1 = ligeiro, 2 = moderado, 3 = grave.

a. SINTOMAS NASAIS

descarga nasal
congestão/entupimento
espirro
comichão

b. PONTUAÇÃO NASAL TOTAL: soma das 4 pontuações nasais individuais

c. PONTUAÇÃO TOTAL COMPOSTA: soma das 8 pontuações nasais e não nasais

A condição global de rinite foi também avaliada tanto pelo médico como pelo doente utilizando o mesmo sistema de classificação.

Em cada visita de acompanhamento, após a Análise inicial, o médico e o doente avaliaram a resposta terapêutica como 5 = nenhum alívio, 4 = alívio ligeiro, 3 = alívio moderado, 2 = alívio acentuado, 1 = alívio completo.

Após a visita de Análise inicial, cada manhã e cada final de dia, o doente completou um diário para avaliar os 8 sinais e sintomas de rinite alérgica do modo descrito anteriormente.

RESULTADOS

Os resultados de eficácia primária têm como base uma análise de sobrevivência dos momentos de aparecimento de alívio (definidos como a primeira vez que o doente sentiu, pelo menos, alívio moderado de sintomas nasais) para os grupos preparação de furoato de mometasona para pulverização nasal e placebo. Nesta análise, os doentes que registaram ligeiro ou nenhum alívio nos primeiros 3 dias após o tratamento foram censurados ao Dia 3. Foram também avaliados os resultados dos dados do diário regular do doente (média ao dia 15).

Os dados dos 201 doentes foram utilizados na análise de sobrevivência. 101 doentes integravam o grupo de preparação de furoato de mometasona para pulverização nasal e 100 doentes integravam o grupo placebo. A partir dos dados do diário de aparecimento individual do doente, verificou-se que um total de 24 pacientes tinha registado ligeiro ou nenhum alívio (isto é, censurados) ao Dia 3 no grupo preparação de furoato de mometasona para pulverização nasal comparativamente a 50 doentes no grupo placebo de maneira similar registando ligeiro ou nenhum alívio (isto é, censurados).

Os resultados de análise de sobrevivência sugerem que o grupo preparação de furoato de mometasona para pulverização nasal teve um tempo de aparecimento mediano relativamente a um alívio de 35,9 horas comparativamente às 72 horas do grupo placebo (devido a mais observações censuradas neste grupo). A partir de um gráfico da distribuição de sobrevivência para os dois grupos, verificou-se que a proporção que regista um ligeiro ou nenhum alívio com o aumento da duração (em horas totais) no grupo placebo foi mais alta em comparação ao grupo administrado com preparação de furoato de mometasona para pulverização nasal. Ao se utilizarem dados de log-rank mostrou-se uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos de tratamento (valor $p < 0,001$).

A análise de dados de diário de manhã & fim de dia em média mostrou que (para os 15 dias de média) a redução na pontuação de sintoma nasal total desde a análise inicial para o grupo preparação de furoato de mometasona para pulverização nasal foi estatisticamente significativamente mais alta comparativamente ao grupo placebo.

Num primeiro ensaio de Fase I do inalador de pó seco de furoato de mometasona (DPI), o furoato de mometasona-DPI foi administrado uma vez ao dia a oito voluntários normais em doses únicas de 400, 800, 1600, 3200 mcg e placebo. Grupos paralelos de voluntários receberam pó seco de budesonida (400, 800, 1600, 3200 mcg e placebo) ou prednisona (5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, ou placebo). Todas as doses foram administradas às 11 p.m., e os níveis de cortisol em plasma foram monitorizados ao longo das 24 horas seguintes.

ESTUDO FARMACOLÓGICO CLÍNICO/METABOLISMO DE FÁRMACO

Um estudo farmacológico clínico e de metabolismo de fármaco foi conduzido por meio da administração de (por várias vias) furoato de mometasona marcado com trítio (^3H -

MF") a 6 grupos de 6 voluntários, do sexo masculino, normais em cada grupo. Foram colhidas amostras de sangue e urina para a medição de fármaco total (incluindo metabolitos).

O objectivo destes estudos em voluntários, do sexo masculino, era determinar a absorção, metabolismo e excreção de furoato de mometasona marcado com ^3H (" ^3H -MF") após administração por deglutição oral como uma solução e como uma suspensão aquosa do mono-hidrato, por inalação oral como uma suspensão de um inalador pressurizado de dose controlada padrão (MDI) e de um inalador pressurizado de dose controlada que contém um dispositivo espaçador (Gentlehaler), por inalação nasal como uma suspensão aquosa do furoato de mometasona mono-hidratado de uma unidade de preparação para pulverização nasal e por injeção intravenosa como uma solução.

População

Trinta e seis ($n = 6$ por grupo de tratamento) voluntários, do sexo masculino, normais e saudáveis com idades compreendidas entre 19 e 40 anos (média 29 anos) com peso de acordo com quadros actuariais actuais (+ 10%) foram inscritos nestes estudos de dose única. Todos os indivíduos foram determinados como estando em boa saúde pelo seu histórico médico, exames físicos, testes de laboratório e clínicos.

Desenho do Estudo

Seis voluntários em cada um dos seis grupos de tratamento receberam uma das seguintes formas farmacêuticas de ^3H -MF colocadas em lista no Quadro 1:

QUADRO 1

Dose*			
Forma farmacêutica	mg/Indivíduo	$\mu\text{Ci}/$ Indivíduo	Modo de Administração
Solução oral	1,03	209	33,3 ml (0,031 mg/ml) por deglutição oral
MDI (inalador pressurizado de dose controlada)	0,86	163	4 borrifos de uma garrafa de MDI (215 μg /actuação)
Preparação para pulverização nasal	0,19	197	4 pulverizações de um frasco de pulverização nasal (47 μg /pulverização)
Gentlehaler	0,40	79	4 emissões bruscas de uma garrafa de MDI que contém um espaçador (denominado como Gentlehaler) (101 μg /emissão brusca)
Solução Intravenosa	1,03	204	1,03 mg/ml administrados numa taxa de 1 ml/min.
Suspensão oral (hidratada)	0,99	195	1,6 ml (0,62 mg/ml por deglutição oral)

*Doses com base em análise de formas farmacêuticas anteriores ao início do estudo

Amostras de plasma, urina, filtros de ar expirados, Respigard e fecal foram colhidas e ensaiadas para efeitos de conteúdo de radioactividade. O limite de quantificação (LOQ) para a radioactividade em plasma variou desde 0,103 até 0,138 ng eq/ml., excepto para o tratamento com preparação para pulverização nasal onde o LOQ foi 0,025 ng eq/ml. As amostras de plasma, urina e fecal seleccionadas foram analisadas para os perfis de metabolito.

RESULTADOS

Sumário Clínico - Descobriu-se que o furoato de mometasona é seguro e bem tolerado por todos os voluntários após administração em todas as formas farmacêuticas.

Farmacocinética - As (n = 6) concentrações plasmáticas médias de radioatividade total são ilustradas na Figura 1 de Sumário e os parâmetros de farmacocinética médios (n = 6) derivados da radioatividade total em plasma são apresentados no Quadro 2.

A comparação de radioatividade em plasma ilustrada na Figura 1 e/ou dados de excreção urinária e apresentados no Quadro 2 após as várias formulações com aquelas após tratamento intravenoso demonstraram que a radioatividade derivada de fármaco foi completamente absorvida quando ³H-MF foi administrado oralmente como uma solução. Em contraste, a absorção sistêmica de radioatividade derivada de fármaco seguida à administração de ³H-MF como uma suspensão oral ou como uma preparação para pulverização nasal suspensão foi aproximadamente 8% da dose. A absorção sistêmica de radioatividade derivada de fármaco após administração de ³H-MF via o MDI (30%) e Gentlehaler™ (67%) foi mais alta que a preparação seguinte para pulverização nasal ou suspensão oral. Embora a concentração plasmática de pico de radioatividade tenha sido menor que 1 ng eq/ml para ambos MDI e Gentlehaler, os dados de radioatividade de AUC normalizado de dose comparativa e dados de excreção urinária sugeriram que a absorção de radioatividade derivada de fármaco do MDI e Gentlehaler foi aproximadamente 23-30% e 67-69%, respectivamente. Os dados de radioatividade derivada de fármaco sugeriram que a biodisponibilidade sistêmica foi maior em seguida à administração com o Gentlehaler™ em comparação com a administração com MDI. Isto pode ter sido o resultado de deposição aumentada de fármaco no pulmão devido à utilização de um dispositivo espaçador no Gentlehaler™. O

dispositivo Gentlehaler™ é um actuador de MDI descrito no documento USP 4.972.830.

A radioactividade foi predominantemente excretada nas fezes independente de forma farmacêutica e via de administração. Excreção de radioactividade na urina foi aproximadamente 25% para as formulações intravenosa e solução oral, 7% para a MDI e 16 % para o Gentlehaler e 2% ou menos para tanto a preparação de formulações para pulverização nasal como suspensão oral, respectivamente. Estes dados demonstram, assim, que o fármaco foi bem absorvido quando administrado oralmente como uma formulação de solução, mas mal absorvido após a administração oral ou intranasal como uma formulação em suspensão.

QUADRO 2 PARÂMETROS FARMACOCINÉTICA DE RADIOACTIVIDADE
TOTAL APÓS ADMINISTRAÇÃO DE ³H-MF EM VOLUNTÁRIOS DO SEXO
MASCULINO

Parâmetro	Forma farmacêutica					
	Intravenosa	Solução Oral	MDI	Gentlehaler	Preparação	
					para pulverização nasal	Suspensão oral
Cmax	23,7	4,8	0,80 (0,93*)	0,69 (1,71*)	BQL**	BQL
AUC(1)	401	488	81 (94*)	110 (275*)	BQL	BQL
Urina (% de dose)	24	25	7	16	2	2
Fezes (% de dose)	54	62	86	89	78	73
U+F (% de dose)	78	87	94	105	80	75
%						

Absorvido

AUC	--	122	23*	69*	--	--
Urina	--	104	30	67	8	8

* Com base em dados normalizados de dose

** BQL = abaixo do limite quantificável

parâmetros	Unidades	Definição
Cmax	ng eq/ml	Concentração máxima de plasma, excepto para os tratamentos intravenosos, que é C _{5min} .
AUC(1)	ng eq	Área sob a curva de concentração plasmática para infinidade.
Urina (% de dose)	h/ml %	Percentagem de radioactividade administrada excretada na urina em 168 h
Fezes (% de dose)	%	Percentagem de radioactividade administrada excretada em fezes em 168 h
U+F (% de dose)	%	Percentagem total dose recuperada na urina e fezes em 168 h
% Absorvida (AUC) dados de tratamento	%	Percentagem de radioactividade administrada absorvida com base em dose normalizada versus dados intravenosos.
% Absorvida (Urina) dados	%	Percentagem de radioactividade administrada absorvida (com base em excreção urinária em comparação com a dose intravenosa.

Os extractos de plasma, urina e fecais seleccionados foram analisados por meio de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) com monitorização de fluxo de rádio para determinar perfis de metabolito. Os resultados destas

análises demonstraram que, após a administração da solução oral, a maioria da radioatividade no plasma foi associada a metabolitos mais polares que os padrões disponíveis. Aproximadamente 1,5% das 3 h de radioatividade no plasma foi associado a fármaco parentérico indicando metabolismo de primeira passagem extensivo e inativação rápida pelo fígado. Em contraste, após administração intravenosa, aproximadamente 39% das 3 h de radioatividade no plasma foi associado a fármaco parentérico. Aproximadamente 12% e 33% das 3 h de radioatividade no plasma foram associados a fármaco parentérico após administração do MDI e Gentlehaler, respectivamente. Em geral, as concentrações plasmáticas de radioatividade a seguir à administração por via nasal e por suspensão oral foram demasiado baixas para a formação de perfil de metabolito.

A análise de HPLC/fluxo de rádio de tanto extractos urinários como fecais após tanto administração intravenosa como solução oral demonstrou que toda a radioatividade foi associada a metabolitos mais polares que o fármaco parentérico. Análise de espécime de urina obtida de sujeitos que receberam ³H-MF pelo Gentlehaler também demonstrou que toda a radioatividade foi associada a metabolitos mais polares que o fármaco parental. No entanto, as análises de extractos fecais após administração das formulações para pulverização nasal, suspensão oral e inalação (MDI e Gentlehaler), demonstraram a presença primariamente de furoato de mometasona, presumivelmente devido a fármaco não absorvido que foi deglutido. A hidrólise de plasma e urina foi realizada com uma preparação de enzima que contém tanto β -glucuronidase como arilo sulfatase. Estas experiências resultaram em mudanças moderadas nos perfis de metabolito por HPLC que foram consistentes com a libertação hidrolítica de metabolitos conjugados.

A percentagem de dose como água tritiada no corpo foi estimada a partir de experiências de destilação urinária como sendo aproximadamente 3,7% após dosagem intravenosa e 2,9% após dosagem com solução oral.

Estas descobertas sugerem que menos de 4% da marcação de trítio permutou com a água do corpo após administração de ^3H -MF a voluntários do sexo masculino.

Os resultados destes estudos farmacológicos clínicos/metabolismo de fármaco demonstram que:

1. A radioactividade derivada por fármaco foi completamente absorvida quando ^3H -MF foi administrado oralmente como uma solução a voluntários do sexo masculino. No entanto, a biodisponibilidade absoluta de furoato de mometasona não modificado foi extremamente baixa (menos de aproximadamente 1%) devido a metabolismo de primeira passagem extensiva.

2. A radioactividade derivada por fármaco foi moderadamente absorvida em seguida a inalação oral de ^3H -MF pelo inalador pressurizado de dose controlada (23-30%) e Gentlehaler™ (67-69%).

3. A absorção de radioactividade derivada de fármaco após administração de preparação de ^3H -MF para pulverização nasal e formulações de suspensão oral foi de aproximadamente 8%.

4. As concentrações plasmáticas de furoato de mometasona não modificado não puderam ser determinadas após administração por meio de inalação oral como uma suspensão de um MDI ou um Gentlehaler, ou por inalação nasal de uma suspensão aquosa de furoato de mometasona mono-hidratado desde uma unidade para pulverização nasal ou por meio de deglutição oral de uma suspensão aquosa do monoidrato uma vez que as concentrações plasmáticas de radioactividade total eram demasiado baixas para a formação de perfil de metabolito.

5. O furoato de mometasona foi extensivamente metabolizado seguindo todas as vias de administração.

Como mostrado no Quadro 2, a radioactividade derivada de ^3H -MF sugere que a absorção sistémica foi maior de uma solução deglutida oralmente (aproximadamente 100%) do que a uma suspensão deglutida oralmente ou uma suspensão inalada por via intranasal (8%). O furoato de mometasona era detectável no plasma pela formação de perfil de metabolito após administração do fármaco por meio de injeção intravenosa ou administração oral como formas farmacêuticas de fármaco em solução, mas não após a administração das suspensões oral ou nasal. De maneira similar, a excreção de radioactividade em urina após dosagem com a formulação de solução foi superior (25%) do que após dosagem com a preparação para pulverização nasal ou suspensão oral (2%). A recuperação total ou radioactividade em urina e fezes foi 87% e 75% respectivamente, sendo a maioria da radioactividade excretada nas fezes. Após dosagem intravenosa, a radioactividade total excretada foi de 78%, sendo 24% excretada na urina e 54% excretada nas fezes.

DOCUMENTOS REFERIDOS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de documentos referidos pelo autor do presente pedido de patente foi elaborada apenas para informação do leitor. Não é parte integrante do documento de patente europeia. Não obstante o cuidado na sua elaboração, o IEP não assume qualquer responsabilidade por eventuais erros ou omissões.

Documentos de patente referidos na descrição

- US 4472393 A [0002]
- US 4731447 A [0002]
- US 4873335 A [0002]
- EP 0518601 A [0004]
- EP 0518600 A [0004]
- US 9106249 W [0019]
- US P4972830 A [0054]

Literatura não relacionada com patentes referida na descrição

- **Wang et al.** A Sensitive Enzyme Immunoassay (EIA) for Quantitation of Mometasone Furoate (SCH 32088) Directly in Biological Fluids. *Faseb J.*, 1992, vol. 6 (4), A1302 [0005]
- **Lee et al.** Anti-Inflammatory Steroids: Research Trends and New Compounds. *Drugs today*, Setembro de 1989, vol. 25 (9), 577-588 [0006]

REIVINDICAÇÕES

1. Suspensão aquosa de furoato de mometasona para utilização como um medicamento para o tratamento intranasal de rinite alérgica, por meio da inserção de um dispositivo adequado em cada narina, em que o medicamento é formulado de modo a que a quantidade de furoato de mometasona administrada se situe num intervalo de 200 a 400 mcg/dia.
2. Suspensão aquosa para a utilização, de acordo com a reivindicação 1, em que o medicamento é formulado de modo a que o furoato de mometasona seja administrado em doses individuais ou divididas.
3. Suspensão aquosa para a utilização, de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, em que o medicamento é formulado de modo a que o tratamento seja realizado uma vez por dia.
4. Suspensão aquosa para a utilização, de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, em que o medicamento é formulado de modo a que o furoato de mometasona seja administrado para inalação em dosagens de 50, 100, 200 ou 400 mcg/100µL.
5. Suspensão aquosa para a utilização, de acordo com a reivindicação 3, em que o medicamento é formulado de modo a que o furoato de mometasona seja administrado em dosagens de 50 microgramas administrados duas vezes em cada narina, uma vez por dia, para uma dose diária total de 200 mcg.

FIGURA 1

