



(11) *Número de Publicação:* PT 655249 E

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6 )  
A61K031/70 A

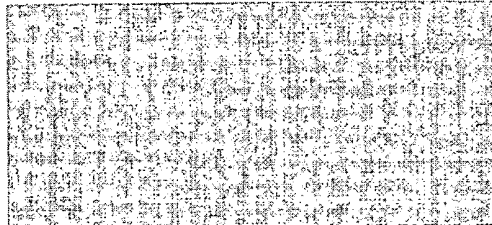
(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

<p>(22) <i>Data de depósito:</i> 1994.11.23</p> <p>(30) <i>Prioridade:</i> 1993.11.30 DE 4340774</p> <p>(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1995.05.31</p> <p>(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2001.03.07</p>	<p>(73) <i>Titular(es):</i> HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT BRUNINGSTRASSE 50 D-65929 FRANKFURT AM MAIN DE</p> <p>(72) <i>Inventor(es):</i> UDO HEDTMANN DE GUNTHER RIESS, DR. DE GERHARD SEIBERT AT</p> <p>(74) <i>Mandatário(s):</i> PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA RUA DO PATROCÍNIO, 94 1350 LISBOA PT</p>
---	---

(54) *Epígrafe:* MOENOMICINA COMO MEDICAMENTO PARA O TRATAMENTO DE ÚLCERAS GÁSTRICAS

(57) *Resumo:*

MOENOMICINA COMO MEDICAMENTO PARA O TRATAMENTO DE ÚLCERAS GÁSTRICAS





## DESCRIÇÃO

### "MOENOMICINA COMO MEDICAMENTO PARA O TRATAMENTO DE ÚLCERAS GÁSTRICAS"

A presente invenção refere-se à moenomicina e aos seus derivados para a preparação de medicamentos, assim como a medicamentos que contêm a moenomicina e os seus derivados.

A presente invenção resulta do problema de se descobrir um medicamento eficaz para o combate de úlceras gástricas, assim como para a profilaxia do cancro do estômago. Até ao presente integravam a lista das indicações citadas, por exemplo, os chamados antiácidos e, com um êxito especial, bloqueadores de receptores de  $H_2$ .

Além disso, já era sabido que as infecções causadas por *Helicobacter pylori* são, frequentemente, responsáveis por doenças gástricas. A infecção do estômago humano com a bactéria patogénica gram-negativa *Helicobacter pylori* origina um quadro passageiro de dores dispépticas. A *H. pylori* é, além disso, o bacilo que está na origem da gastrite crónica activa de tipo b e um factor de risco significativo para a ocorrência do cancro do estômago. Os mecanismos patofisiológicos através dos quais a *H. pylori* causa as doenças do estômago estão ainda relativamente pouco claras. É sabido que o microorganismo produz uma série de enzimas e produtos químicos potencialmente tóxicos (urease, amoníaco, citotoxina vacuolizante). A persistência da bactéria e do estímulo antigene perdurável são, na verdade, as causas para a perturbação, a longo prazo, da mucosa do estômago.



A meta terapêutica é a erradicação completa da *H. pylori*. A terapia de eleição é, de momento, uma combinação tripla, que consiste num sal de bismuto, em metronidazol e amoxicilina ou tetraciclina. Esta terapia possui, na realidade, algumas acções colaterais graves. Entre elas destacam-se astenia, secura da boca, diarreia e náuseas. Além disso, o paciente, durante a terapia, tem que se abster de álcool. Mesmo com boa tolerância, são alcançadas apenas taxas de erradicação de cerca de 90% (A.T.R. Axon, 1993, J. Antimicrob. Chemoter. 32, Supl. A, 61 a 68).

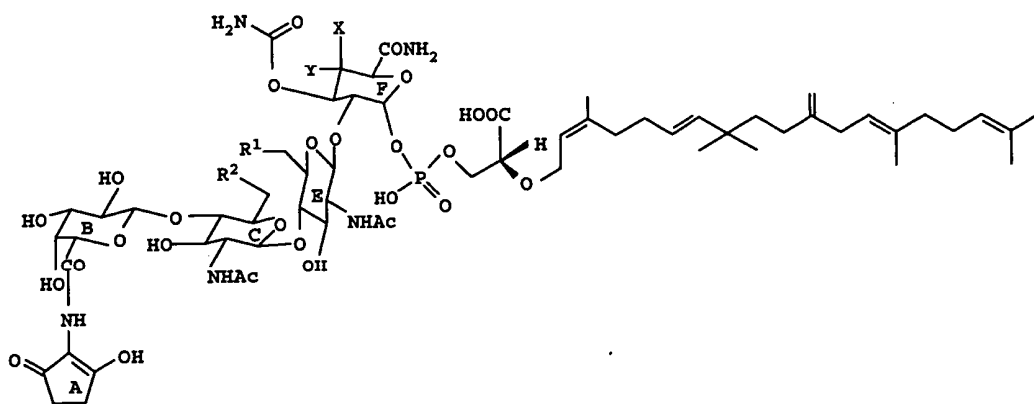
Surpreendentemente, foi agora descoberto que a moenomicina é extraordinariamente eficaz contra todas as estirpes de *Helicobacter pylori* investigadas até ao presente. Isto é surpreendente, em especial, porque, até ao presente, a moenomicina era conhecida como sendo quase exclusivamente eficaz contra microorganismos gram-positivos (Welzel et al., 1983, Tetrahedron Vol. 39, n.º 9, 1583 a 1591).

Nesta conformidade, o objecto da presente invenção é a utilização da moenomicina e/ou de um ou mais dos seus derivados para a preparação de um medicamento para o tratamento de úlceras gástricas e para a profilaxia do cancro do estômago, assim como, em geral, a utilização da moenomicina e/ou de um ou mais dos seus derivados para a preparação de um medicamento para o combate de infecções da *Helicobacter pylori*.

A moenomicina, assim como muitos dos seus derivados, já são conhecidos desde há muito tempo (ver DE-OS 3 704 659, EP 0 355 679, G. Huber em "Antibiotics", Ed. F. Hahn, Springer Verlag, Berlim, 1979, Vol. IV, páginas 135 e seguintes, Welzel et al., in Tetrahedron l.c.). As moenomicinas, por exemplo, a moenomicina A, são obtidas de preferência por fermentação de microorganismos e a subsequente purificação.

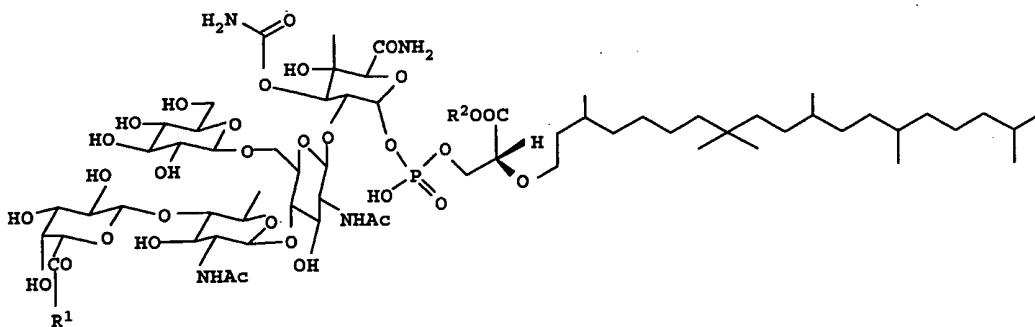


*Handwritten signature*



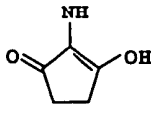
na qual os substituintes individuais têm os seguintes significados:

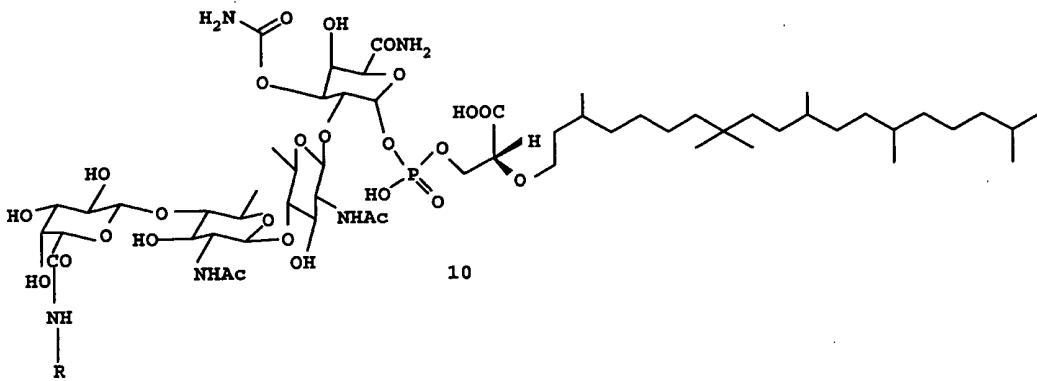
	X	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
2	CH <sub>3</sub>	OH		H
3	CH <sub>3</sub>	OH	H	H
4	CH <sub>3</sub>	OH	OH	H
5	CH <sub>3</sub>	OH	OH	OH
6	OH	H	H	H



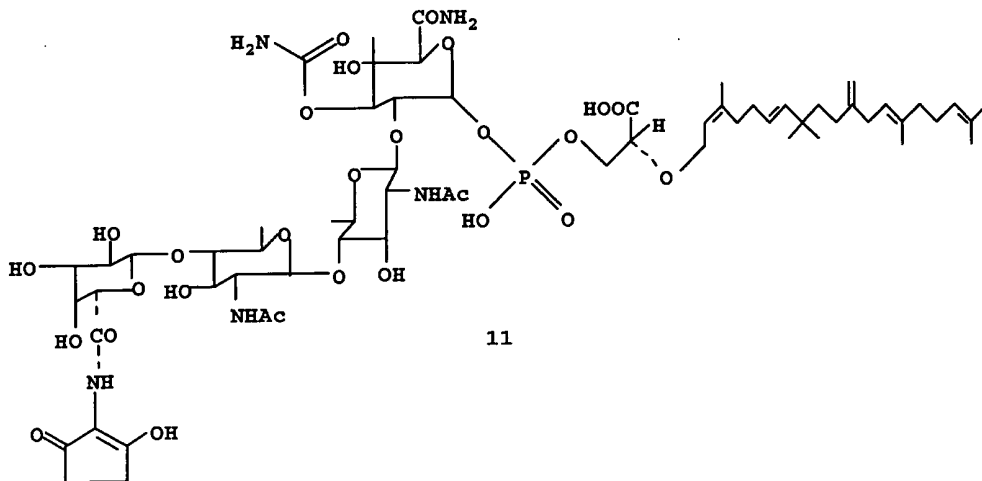
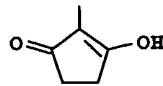
na qual R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> têm os seguintes significados:

*Handwritten signature*

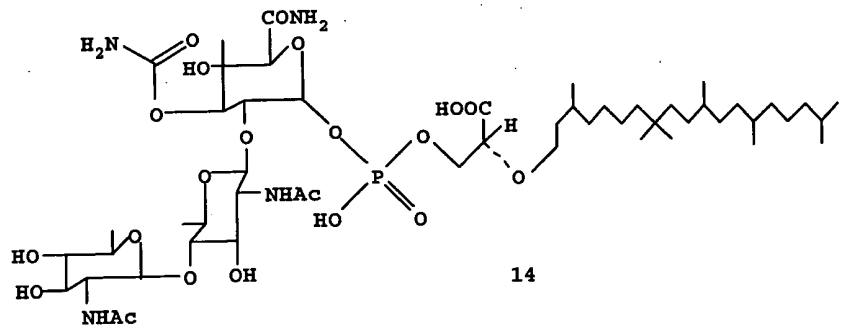
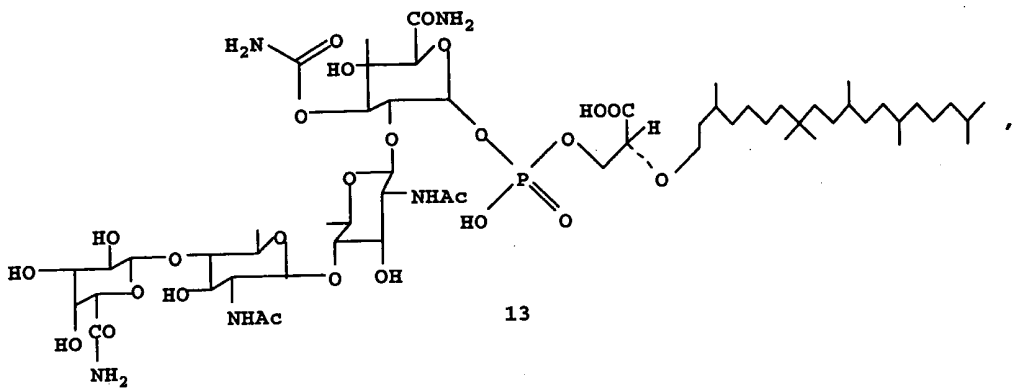
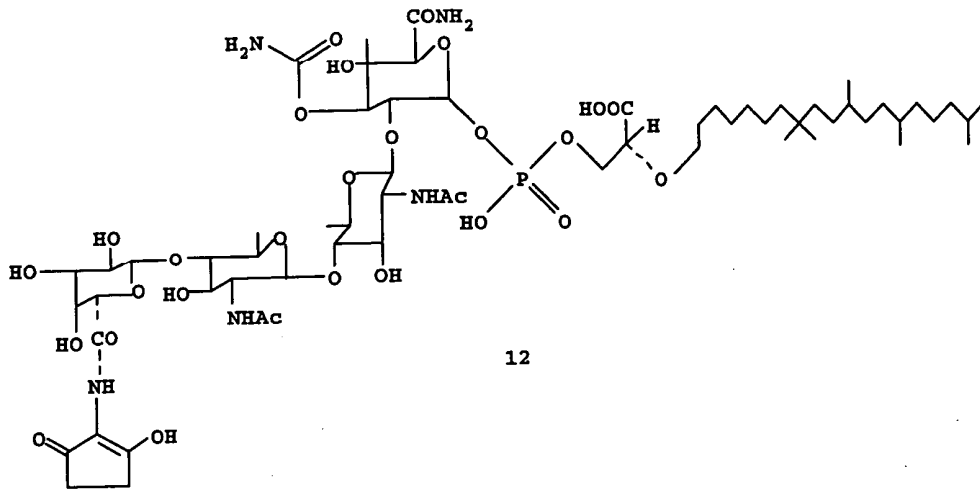
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
7		H
8	NH <sub>2</sub>	H
9	NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>

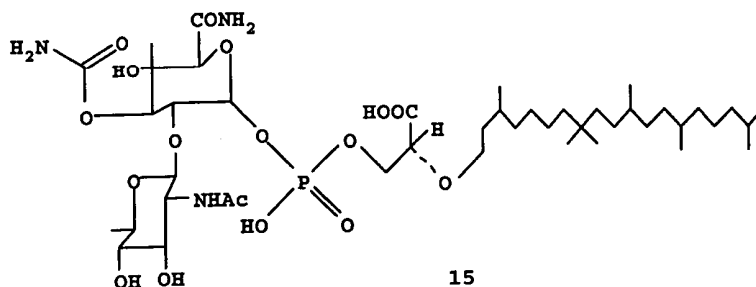


na qual R representa hidrogénio ou



*[Handwritten signature]*



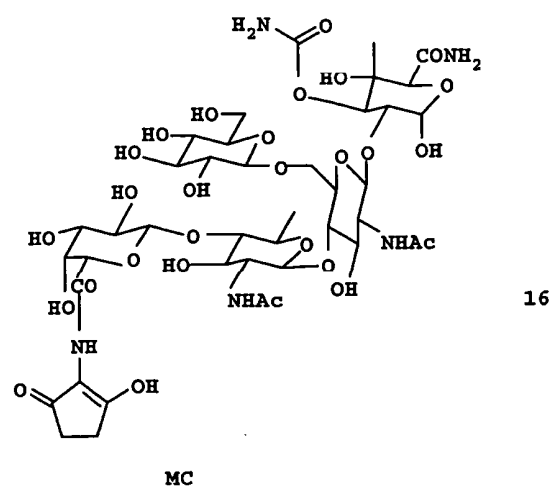


Os compostos de fórmulas 11 a 15 representam os produtos de degradação da moenomicina C<sub>3</sub>. De modo semelhante, são utilizáveis de acordo com a invenção produtos de degradação análogos dos compostos 2, 4, 5 e 6.

São ainda especialmente apropriadas, de acordo com a invenção, as misturas dos referidos compostos.

Os compostos mencionados podem ser preparados como é descrito, por exemplo, em G. Huber, l.c., DE-OS 3 704 659, Tetrahedron Vol. 49, n.º 35, pp. 7667-7678, 1993, e P. Welzel in "Antibiotics and Antiviral Compounds", VCH Weinheim, 1993.

Para além destes, prestam-se para a utilização de acordo com a invenção outros produtos de degradação da moenomicina, como os produtos de degradação que são descritos nas fontes de literatura apontadas acima, ou o produto de degradação com a seguinte fórmula,




cuja preparação é descrita no Documento EP 0 355 679.

A utilização da moenomomicina na terapia das infecções de *H. pylori* possui, em relação à terapia tradicional, uma série de vantagens:

- O antibiótico não é ressorvido e é segregado de novo praticamente inalterado.
- A moenomomicina, até ao presente, não foi utilizada em medicina humana. Não se coloca o problema de resistências cruzadas com outras espécies bacterianas.
- A moenomomicina é extremamente bem tolerada. Por conseguinte, podem ser empregues dosagens elevadas.
- A moenomomicina está em condições de penetrar a camada de muco da mucosa do estômago e alcançar assim o próprio local de alojamento do gérmen infeccioso.
- A moenomomicina não possui quaisquer propriedades de antigene ou de hapteno que possam conduzir a alergias.

São alcançadas outras vantagens na terapia com a moenomomicina se a moenomomicina ou os seus derivados forem ministrados conjuntamente com outras substâncias activas, substâncias auxiliares e/ou substâncias de suporte.



As substâncias activas adicionais apropriadas para a referida terapia são provenientes, por exemplo, do grupo dos antiácidos, como por exemplo, hidrogenocarbonato de sódio, hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio, trissilicato de magnésio, silicato de alumínio e magnésio hidratado, dihidróxido-carbonato de alumínio e sódio, carbonato de magnésio, carbonato de cálcio ou hidrotalcite.

Outras substâncias activas adicionais apropriadas são provenientes do grupo dos bloqueadores de receptores de  $H_2$ , como por exemplo, famotidina, nizatidina, acetato de roxatidina, ranitidina ou cimetidina. Outras substâncias activas adicionais apropriadas são os bloqueadores de receptores de muscarina, como por exemplo, brometo de propantelina, pirenzipina e outros agentes antiulcerantes, como omeprazol, lansoprazol, misoprostol ou sais de bismuto, como nitrato de bismuto, carbonato de bismuto, salicilato de bismuto ou citrato de bismuto. Outras substâncias activas adicionais apropriadas para a terapia de acordo com a invenção pertencem ao grupo dos antibióticos, como por exemplo, tetraciclina, metronidazol, amoxicilina, nisina, claritro-micina, imipeneme ou amicacina. As substâncias activas adicionais anteriormente citadas são, predominantemente, produtos comerciais e são susceptíveis de obtenção de acordo com métodos gerais conhecidos (ver "Rote Liste" 1993, Editio Cantor, Aulendorf, Würt., Merck Index, 11<sup>th</sup> Ed., Merck & Co., Rahway, N.J., 1989).

Pode também ser importante realizar a terapia da moenomicina com uma mistura das substâncias activas adicionais anteriormente citadas.

É especialmente preferida a administração da moenomicina conjuntamente com a amoxicilina e/ou metronidazol, tetraciclina, omeprazol, ranitidina e/ou com um sal de bismuto.




A administração dos componentes das referidas composições de combinação pode ser realizada na forma de uma única forma de apresentação, ou ser também levada a efeito numa sequência temporal.

A composição galénica do medicamento de acordo com a invenção é realizada de acordo com métodos do estado da técnica, por exemplo, na forma de soluções, suspensões, cápsulas, comprimidos, drageias ou semelhantes.

As composições farmacêuticas que contêm a ou as substâncias activas podem apresentar-se numa forma apropriada para a administração oral, por exemplo, como comprimidos, pastilhas, bombons de chupar, suspensões ou soluções aquosas, pós ou granulados dispersáveis, emulsões, cápsulas duras ou moles, xaropes ou elixires. Podem ser preparadas determinadas composições para a administração oral, de acordo com os métodos respectivos para a preparação de composições farmacêuticas, correspondentes ao estado da técnica, e estas composições podem conter uma ou mais substâncias do grupo dos edulcorantes, apalantes, corantes e conservantes, para se obter uma composição farmacêuticamente elegante e bastante tolerável.

As formulações para a administração oral compreendem comprimidos que contêm a substância activa numa mistura com substâncias veiculares farmacêuticamente aceitáveis e não tóxicas. Estas substâncias veiculares podem ser, por exemplo, diluentes inertes (como, nomeadamente, cloreto de sódio, lactose, fosfato de cálcio ou fosfato de sódio), agentes de granulação ou desintegrantes (por exemplo, fécula de batata, ácido algínico), aglutinantes (como, nomeadamente, amidos, gelatina e goma arábica) e lubrificantes (como, nomeadamente, estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco). Os comprimidos podem não ser revestidos ou podem ser revestidos por meio das técnicas conhecidas, para retardar a dissolução



e a ressonância no estômago e, por conseguinte, permitir uma acção que se prolonga por um período de tempo longo. Assim, por exemplo, pode ser utilizada uma substância retardante, como, designadamente, o monoestearato de glicerilo ou o diestearato de glicerilo.

Podem também ser postas à disposição formulações para a administração oral na forma de cápsulas de gelatina duras, nas quais a substância activa é misturada com um diluente sólido inerte, por exemplo, fosfato de cálcio ou caolino, ou na forma de cápsulas de gelatina moles, nas quais a substância activa é misturada com água ou com um meio oleoso, por exemplo, óleo de amendoim, parafina líquida ou azeite.

Como é evidente, o espectro de dosagem terapêutica dos compostos de acordo com a invenção varia consoante o tamanho e as necessidades dos pacientes e com as dores ou os sintomas da doença a tratar em cada caso. A quantidade da substância activa que pode ser combinada com substâncias veiculares para se formar uma única forma de administração varia consoante o paciente em tratamento e cada um dos tipos de administração. Assim, por exemplo, para uma determinada formulação para o homem, para a administração oral, a quantidade da substância activa está compreendida de preferência entre 5 mg e 5 g de cada substância activa ou composto, devendo o medicamento conter uma quantidade especificada e importante de substâncias veiculares, que pode perfazer entre 5 e 95% da composição total. Compreende-se que a dosagem específica para cada paciente particular está dependente de uma série de factores, incluindo a eficácia do composto concreto que é utilizado, da idade, do peso corporal, do estado geral de saúde, do sexo, da alimentação, do instante de administração, da via de administração, da velocidade de secreção, de acções recíprocas com outros medicamentos e da gravidade de cada doença em tratamento em cada caso.



A presente invenção deverá ser elucidada mais pormenorizadamente através dos exemplos de realização que se seguem.

#### Exemplo 1

Para a determinação rápida da actividade da moenomicina são aplicadas gota a gota, sobre pequenas placas de filtro, quantidades definidas de moenomicina em solução aquosa. Depois da secagem as placas são colocadas sobre placas de agar nutriente, que foram inoculadas com *Helicobacter pylori*.

Diversos isolados clínicos de *Helicobacter pylori* são cultivados em meio nutriente líquido. O meio nutriente consiste em calda de Müller-Hinton, à qual são adicionados 4% de soro de vitelo fetal, 10 mg/l de vancomicina e 500 mg/l de actidiona (as duas últimas substâncias para se evitarem contaminações). O meio nutriente inoculado é agitado a 37°C durante dois dias em condições especiais de gás (Anaerocult<sup>®</sup> C). 100 µl da suspensão de bactérias são divididos sobre a superfície das placas de agar nutriente. O agar nutriente consiste em agar Colúmbia com 5% de sangue de carneiro, ao qual, mais uma vez, foram adicionados 10 mg/l de vancomicina e 500 mg/l de Actidion<sup>®</sup>. Depois da aplicação das pequenas placas de filtro que contêm a moenomicina as placas são incubadas nas mesmas condições de gás que as culturas líquidas, primeiro 1 hora a 4°C e em seguida durante 4 dias a 37°C.

Tipicamente, as pequenas placas contêm 25, 12,5, 6,25, 3,12, etc., µg de moenomicina.

Para a avaliação é determinado o inoculante, isento de bactéria, que envolve uma plaqueta depois da incubação. O diâmetro das pequenas placas de filtro isoladas é de 6 mm.



Se se utilizar moenomicina A e a estirpe bacteriana *Helicobacter pylori* P22, obtêm-se então os seguintes resultados:

[moenomicina A]	25	12,5	6,25	3,12	1,56	0,78	0,39	0,19
inibidor (mm)	34	32	30	28	23	20	16	11

### Exemplo 2

Se se trabalhar como foi descrito no exemplo 1, mas se, no entanto, se adicionar à solução de moenomicina, antes da sua aplicação em gotas sobre as pequenas placas de filtro, um anti-ácido comercial (por exemplo, Maalox<sup>®</sup> 70 na dose recomendada), obtêm-se então, no caso da utilização de moenomicina A e da estirpe de *Helicobacter pylori* P22, os seguintes resultados:

[moenomicina A]	25	12,5	6,25	3,12	1,56	0,78	0,39	0,19
inibidor (mm)	32	30	25	25	25	25	24	23

O resultado permite concluir por um aumento da eficácia da moenomicina A na gama inferior de concentrações, através de um antiácido. Se se utilizarem outras estirpes de *Helicobacter pylori*, obtêm-se então curvas com uma evolução semelhante.

### Exemplo 3

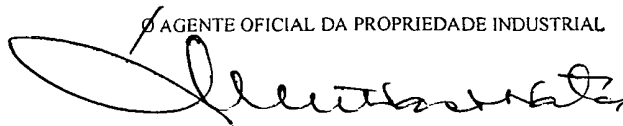
Determinação da concentração mínima de inibição de moenomicina A

Para a determinação da concentração mínima de inibição da moenomicina A contra diversas estirpes de *Helicobacter pylori* *in vitro*, foi utilizado o teste de diluição em agar, que é conhecido dos especialistas. Para o efeito foram cultivadas num líquido de cultura diversas estirpes de *Helicobacter*

pylori, como foi descrito no exemplo 1. Verteram-se em placas de agar diluições de moenomicina A de modo que fossem ajustadas determinadas concentrações do antibiótico (tipicamente 100, 50, 25, 12,5, etc.,  $\mu\text{g/ml}$ ). Com o auxílio de um aparelho de inoculação de múltiplos pontos foram inoculadas as mesmas estirpes de Helicobacter pylori em cada placa, em concentrações crescentes, e foram cultivadas como foi descrito no exemplo 1. O ponto da concentração no qual, precisamente, já não é detectável qualquer crescimento, foi caracterizado como valor CMI (concentração mínima de inibição) para a correspondente estirpe. Se se utilizarem, por exemplo, as estirpes de Helicobacter pylori P9, P19 e M84, os valores CMI para as mesmas situam-se entre 0,19 e 0,09  $\mu\text{g/ml}$ .

Lisboa, 16 de Maio de 2001

AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL



## REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de moenomicina e/ou de um ou mais dos seus derivados para a preparação de um medicamento para o tratamento de úlceras do estômago e para a profilaxia do cancro do estômago.
2. Utilização de moenomicina e/ou de um ou mais dos seus derivados para a preparação de um medicamento para o combate de infecções por *Helicobacter pylori*.
3. Medicamento, caracterizado por conter, além da moenomicina e/ou de um ou mais dos seus derivados, pelo menos uma outra substância contra as úlceras do estômago e/ou um antibiótico.
4. Processo para a preparação de um medicamento de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por ser apresentada numa forma apropriada a moenomicina e/ou um ou mais dos seus derivados, com pelo menos uma outra substância contra as úlceras do estômago e/ou um antibiótico, eventualmente com substâncias auxiliares e/ou substâncias veiculares farmacologicamente aceitáveis.

Lisboa, 16 de Maio de 2001

AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

