

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2001.05.18	(73) Titular(es): MERIAL LIMITED P.O.BOX 327 SANDRINGHAM HOUSE SANDRINGHAM AVENUE HARLOW, ESSEX CM19 5TG GB
(30) Prioridade(s): 2000.05.30 US 207878 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2003.03.05	
(45) Data e BPI da concessão: 2010.07.07 182/2010	(72) Inventor(es): FRANK PIPERS US
	(74) Mandatário: ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÕES PARA A PREVENÇÃO DE ÚLCERAS EM CAVALOS**

(57) Resumo:
MÉTODOS PARA EVITAR ÚLCERAS, TAIS COMO ÚLCERAS GÁSTRICAS, ASSIM COMO PARA MELHORAR O CONSUMO DE OXIGÉNIO E/OU TEMPO PARA ATINGIR A FADIGA ENVOLVENDO A ADMINISTRAÇÃO DE UM INIBIDOR DA BOMBA DE PROTÕES (PPI) SÃO DESCRITOS E REIVINDICADOS.

RESUMO

"COMPOSIÇÕES PARA A PREVENÇÃO DE ÚLCERAS EM CAVALOS"

Métodos para evitar úlceras, tais como úlceras gástricas, assim como para melhorar o consumo de oxigénio e/ou tempo para atingir a fadiga envolvendo a administração de um inibidor da bomba de prótons (PPI) são descritos e reivindicados.

DESCRIÇÃO

"COMPOSIÇÕES PARA A PREVENÇÃO DE ÚLCERAS EM CAVALOS"

DOMÍNIO DO INVENTO

O presente invento proporciona inibidores da bomba de prótons para utilizar num método para a prevenção de úlceras em cavalos.

ANTECEDENTES

O desenvolvimento de endoscópios capazes de visualizar o estômago dos cavalos mostrou que a frequência de úlceras gástricas em cavalos é maior do que o presumido. A etiologia das úlceras gástricas em cavalos não é bem conhecida mas assume-se que o estresse desempenha um papel importante nalguns casos.

É bem conhecido como tratar úlceras em cavalos e potros através da administração de um inibidor da bomba de prótons que é, preferencialmente, o 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazole, cujo nome comum é Omeprazole. Uma pasta para cavalos contendo 37% p/p. O Omeprazole é comercializado sob o nome comercial de Gastrogard para o tratamento de úlceras. Geralmente, esta pasta é para ser administrada oralmente

uma vez por dia durante 4 semanas e a dosagem de 1,8 mg Omeprazole/lb peso corporal (4 mg/kg). Depois disto, a recorrência de úlceras gástricas pode ser evitada se o tratamento for continuado durante pelo menos 4 semanas adicionais com uma dose mais baixa de 0,9 mg/lb (2 mg/kg).

Os inibidores da bomba de prótons (PPI) são potentes inibidores da secreção do ácido gástrico ao inibir a H^+K^+ -ATPase, o enzima envolvido no passo final da produção de iões hidrogénio nas células parietais.

O omeprazole PPI é descrito na patente US No. 4 255 432.

Composições farmacêuticas contendo inibidores da bomba de prótons são também descritas no Pedido de Patente PCT WO 96/31213 e patente US No. 5 708 017 que descreve uma composição oral em pasta estável pronta a usar de inibidor da bomba de prótons, tal como, por exemplo, omeprazole.

Outra composição oral contendo inibidor da bomba de prótons é conhecida do documento WO 94/25070 na forma de partículas secas revestidas entéricas misturadas com um agente de gelificação seco.

Para uma boa revisão sobre o diagnóstico e tratamento do síndrome da úlcera gástrica equina (EGUS) ou úlceras gastrointestinais, ver EQUINE VETERINARY EDUCATION (1999) 11 (5) 262-272.

Embora o tratamento das úlceras e a prevenção da recorrência das úlceras tratadas seja conhecida e eficiente, não existe um método para a prevenção de úlceras, incluindo úlceras gástricas em animais, incluindo cavalos e cães cujas úlceras são relativamente frequentes, é sabido e acredita-se que uma tal prevenção seja muito difícil. Além disso, o conhecimento muito insuficiente da etiologia das úlceras é adicionado à dificuldade de conceber um método capaz de evitar a ocorrência de úlceras em animais.

OBJECTIVOS E SUMÁRIO DO INVENTO

O presente invento proporciona inibidores da bomba de prótons para utilização num método para a prevenção de úlceras gástricas, tais como as úlceras gastrointestinais em cavalos. O método compreende a administração e.g., periodicamente, de uma quantidade eficaz de um inibidor da bomba de prótons ao cavalo antes do, ou durante, um evento estressante. Pode ser também um tratamento único ou uma administração ao longo de um ou dois dias. Esta administração pode ser de quantidades utilizadas em animais para o tratamento de úlceras, embora possam também ser empregues doses menores ou maiores.

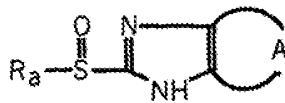
Esta prevenção das úlceras gástricas é em cavalos antes da ocorrência de uma condição de úlcera gástrica e está em contraste com o tratamento ou a prevenção da

recorrência num animal que já tenha tido uma condição de úlcera gástrica.

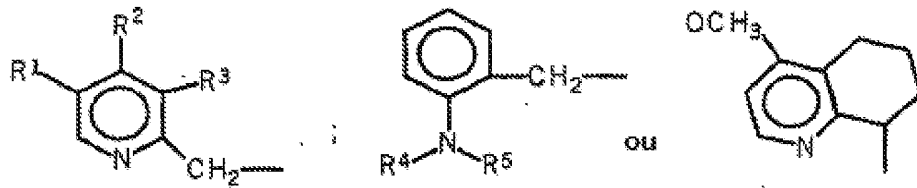
O invento proporciona também a utilização de um inibidor da bomba de prótons, preferencialmente omeprazole, para a preparação de uma formulação para a prevenção de úlceras gástricas em cavalos.

DESCRIÇÃO DETALHADA

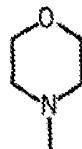
Os inibidores da bomba de prótons utilizados no presente invento podem incluir compostos de fórmula geral:



em que R_a é

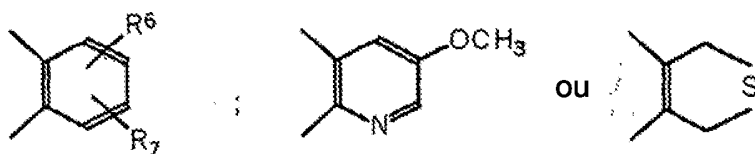


em que R^1 e R^3 são independentemente seleccionados de hidrogénio, alquilo inferior, alcoxi inferior e halogénio, R^2 é seleccionado de hidrogénio, alquilo inferior, alcoxi inferior-alcoxi inferior, fluoroalcoxi inferior e

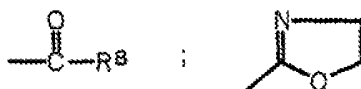


R^4 e R^5 são independentemente seleccionados alquilo inferior,

A é

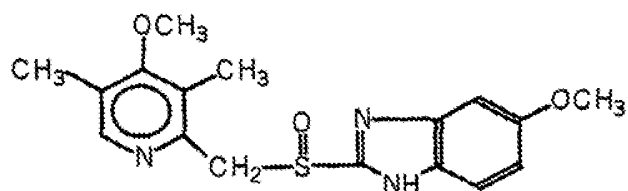


R^6 e R^7 são independentemente seleccionados de hidrogénio, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluoroalcoxi inferior, fluoroalquilo inferior, halogénio,

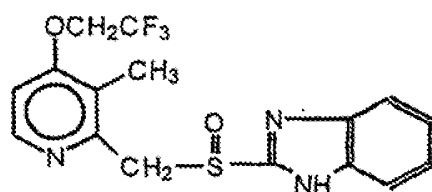


em que R^8 é alquilo inferior ou alcoxi inferior.

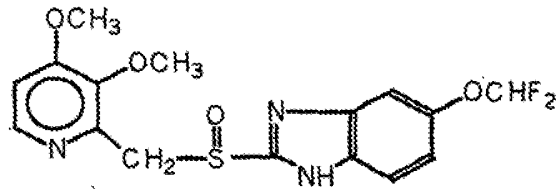
Exemplos de inibidores da bomba de protões de acordo com a Fórmula I são



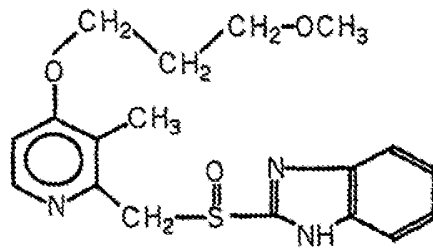
Omeprazole



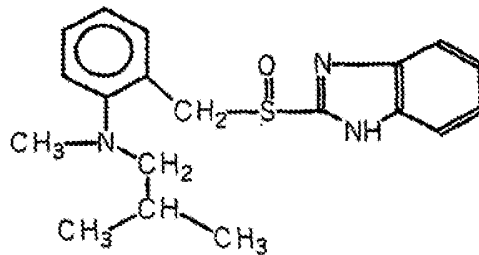
Lansoprazole



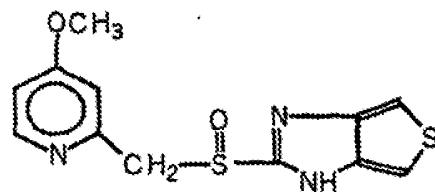
Pantoprazole



E-3810



Leminoprazole



S-4216

Exemplos de outros PPI incluem esomeprazole (também:perprazole), rabeprazole, e IY-81149 (distribuído pela Axican Pharma).

O inibidor da bomba de prótons preferido utilizado no presente invento é o composto conhecido como omeprazole.

Os inibidores da bomba de prótons utilizados no presente invento são compostos conhecidos na arte e métodos para a sua preparação podem ser encontrados na literatura. Por exemplo, o omeprazole é descrito no documento EP 5129, o lansoprazole no documento EP 174 716, o pantoprazole no documento EP 166 287, o lempirazole no documento GB 2 163 747, o rabeprazole no documento US 5 045 552.

O composto preferido para cavalos e cães é o omeprazole.

O tratamento periódico é, preferencialmente, um tratamento diário. Contudo, um tratamento ou administração único de um PPI ou ao longo de um ou dois dias (e.g. uma vez por dia durante um ou dois dias), tal como antes ou durante um evento estressante é também previsto.

A quantidade eficaz de inibidor da bomba de prótons é de 0,1 a 8 mg por quilograma de peso corporal.

É preferido administrar doses relativamente baixas, preferencialmente igual ou mais preferencialmente, inferior às doses usuais para o tratamento de úlceras no animal.

Mais preferencialmente a dose é de cerca de 50% da dose usual para o tratamento no animal.

De modo a manter níveis no sangue relativamente baixos do inibidor da bomba de prótons, o composto é administrado diariamente mas esta frequência pode ser baixada, e.g. até dia sim dia não e uma vez a cada três dias ou uma vez por semana, para compostos que persistem durante um longo período no organismo.

Como alternativa, o tratamento pode incluir a administração do composto na forma de uma formulação para a libertação controlada e administração prolongada, caso em que a administração pode ser menos frequente, por exemplo, uma administração semanal ou mensal.

A duração do tratamento para evitar as úlceras é preferencialmente de pelo menos vários dias.

Mais preferencialmente o tratamento para a prevenção é um tratamento contínuo, durante todo o período em que o animal está ou se suspeita que está sob condições de estresse que podem aumentar o risco de formação de úlceras.

Preferencialmente, o tratamento é realizado em animais tendo risco substancial de desenvolver úlceras gastrointestinais. Por exemplo, para cavalos, o tratamento é, mais preferencialmente, administrado durante períodos de estresse, treino, transporte, alteração de ambiente (alterações climáticas, mudança de instalações) ou gravidez.

De acordo com o invento, o inibidor pode ser administrado sob qualquer formulação adequada para administração, preferencialmente para administração oral.

Formulações orais adequadas incluem soluções orais, suspensões orais, pré-misturas alimentares, pastas, geles, grânulos, comprimidos cápsulas ou bolus.

Preferencialmente, o inibidor da bomba de prótons é proporcionado para cavalos sob a forma de uma composição farmacêutica para administração oral compreendendo um inibidor de bomba de prótons, um agente de espessamento, um agente de alcalinidade, e um veículo líquido oleoso hidrofóbico. Preferencialmente estas formulações constituem uma pasta para cavalos. Tais formulações são descritas no documento de patente PCT WO 96/31213 e de patente US Nº 5 708 017 que são aqui incorporados como referência.

Outras formulações orais podem ser feitas sob a forma de partículas secas entéricas misturadas com um agente de gelificação seco.

As formulações seguintes são preferidas para humanos: soluções ou suspensões orais, geles, comprimidos ou pós. A eficiência do método para evitar ulceração significativa ou persistente foi completamente inesperada.

O invento proporciona também a utilização de um inibidor da bomba de prótons, preferencialmente omeprazole, para a preparação de uma formulação para a prevenção de úlceras gástricas em cavalos.

Também proporciona formulações preparadas de acordo com a referida utilização e compreendendo uma quantidade de PPI que é inferior, preferencialmente 50%, à dose usual para evitar as úlceras para o mesmo mamífero.

O invento será ainda descrito nos seguintes exemplos não limitativos.

EXEMPLOS

A seguir é exemplificado um método comparativo que mostra a eficiência de uma formulação de acordo com o invento para a prevenção de úlceras gástricas em cavalos.

Exemplo 1: Preparação de uma pasta oral para cavalos contendo omeprazole.

A pasta para cavalos, contendo 37% p/p de omeprazole pode ser preparada de acordo com a patente US N° 6 708 017. Esta pasta está contida em seringas com dose ajustável para administração oral. Neste exemplo, a pasta é a pasta para cavalos vendida nos Estados Unidos sob a marca comercial GASTROGARD.

Exemplo 2: Alimentação, regime ambiental e de treino para cavalos de corrida.

Objectivo

Determinar os efeitos da ulceração gástrica nas respostas fisiológicas em cavalos em treino de corrida simulada.

Os cavalos foram habituados durante 2 semanas ao tapete rolante, após o que estes começaram um programa de treino ascendente padrão durante 10 semanas. Foram induzidas úlceras em metade dos cavalos durante a segunda semana retendo alternativamente a alimentação em dias alternados. Resumindo, o alimento, mas não a água, foi retido durante períodos de aproximadamente 24 horas nos dias 14, 16, 18, 20 e 22.

Nos cavalos em que a ulceração foi induzida, a cama de palha foi removida dos estábulos durante os períodos em que a alimentação era retida.

Protocolo de alimentação

Feno de alfafa e feno de erva foram oferecidos *ad libitum*. Dez quilogramas de aveia foi fornecida diariamente às 4 h da tarde uma vez por dia aos cavalos que começaram o seu programa de exercício ascendente.

Protocolo de treino

Os cavalos percorreram o tapete rolante 5 vezes/semana.

Na primeira semana os cavalos caminharam (2 m/s) durante 4 minutos, e então passaram a trote (4 m/s) durante 3,5 minutos, após o que estes galoparam a aproximadamente 9 m/s durante mais 3 minutos. Os cavalos foram então removidos do tapete rolante e deixados a arrefecer durante aproximadamente 30 minutos.

A seguir à avaliação da resposta fisiológica inicial (descrita abaixo), os cavalos começaram um protocolo de exercício padrão. Os cavalos caminharam (2 m/s) durante 4 minutos, e então passaram a trote (4 m/s) durante 3,5 minutos, após o que estes galoparam a aproximadamente 9 m/s durante mais 3 minutos a uma velocidade tal que estes alcançaram um batimento cardíaco de 80% do seu batimento cardíaco máximo (geralmente 10 a 11 m/s). O batimento cardíaco foi monitorizado utilizando equipamento de telemetria ligado à sua cilha. Inicialmente os cavalos seguiram este protocolo 3 vezes por semana e depois caminharam com uma velocidade que produzia 50% do seu batimento cardíaco máximo nos 2 dias remanescentes. Contudo, houve uma redução na gravidade da ulceração utilizando este regime e, conseqüentemente, os cavalos foram acelerados para uma velocidade produzindo 80% do seu batimento cardíaco máximo durante 5 dias por semana.

Protocolo endoscópico

Os cavalos foram examinados endoscopicamente aproximadamente a cada semana. As úlceras foram classificadas no que se refere à sua localização e gravidade utilizando o sistema seguinte:

Localização da úlcera gástrica

MPGC	Mucosa escamosa adjacente ao margo plicatus, curvatura maior
MPRT	Mucosa escamosa adjacente ao margo plicatus, lado direito
LC	Mucosa escamosa adjacente ao margo plicatus, curvatura inferior
SF	Mucosa escamosa, fundo dorsal
GF	Mucosa escamosa, fundo

Sistema de Classificação das Úlceras

0. Mucosa normal - sem úlceras ou com úlceras completamente resolvidas.

1. Ulceração ligeira - áreas multifocais ou generalizadas parecendo ser ulcerações superficiais com ou sem hiperemia e hiperqueratose ligeira/moderada.

2. Ulceração moderada - aparecimento de lesões superficiais extensas de lesões focais mais profundas com

ou sem alguma proliferação mucosal ao longo as margens da lesão e pequena quantidade de sangramento.

3. Ulceração severa - Profundo aparecimento multifocal ou ulceração generalizada com ou sem proliferação mucosal moderada em conjunto com lesões das margens e hemorragia activa.

Respostas fisiológicas aos testes

Foi realizada uma avaliação de todos os cavalos antes da indução da ulceração gástrica e no final do estudo. Antes da avaliação os cavalos foram instrumentados com um ECG e um cateter venoso. Uma máscara de recolha de gás foi colocada sobre o focinho do cavalo para medir o teor de oxigénio e de dióxido de carbono do ar expirado. O Vo_2 e o Vco_2 foram determinados a partir de equações correntes. Os cavalos realizaram um teste padronizado consistindo em caminhar a 2 m/s durante 4 minutos, em trotar a 4 m/s durante 3,5 min e então em galopar a aproximadamente 15 m/s até "exaustão" (definido quando o cavalo já não consegue manter a velocidade do tapete rolante). O batimento cardíaco foi determinado contando o número de complexos QRS num espaço de 15 segundos. Os valores de lactato no sangue foram medidos no sangue recolhido através do cateter jugular de tamanho 14 e colocado em tubos de luoreto-oxalato. O Vo_2 e o Vco_2 e o HR foram medidos quando se atingiu o estado estacionário.

Resultados

Gravidade da Úlcera

Úlceras foram induzidas em todos os cavalos sujeitos a uma retenção alternada da alimentação. As úlceras foram mantidas nos cavalos do grupo das úlceras, embora durante o período em que os cavalos estavam a caminhar com uma intensidade baixa (*i.e.* a 50% do batimento cardíaco máximo duas vezes por semana). Contudo, quando a intensidade do exercício no tapete rolante foi aumentada, as úlceras retornaram à sua gravidade original. As úlceras foram mantidas no grupo das úlceras durante a duração do estudo. Havia uma diferença significativa da gravidade da ulceração gástrica entre o grupo das úlceras o grupo de controlo ($p=0,001$).

Outros

As concentrações de lactato medidas foram consistentes com o facto dos cavalos atingirem o seu limite anaeróbico. O batimento cardíaco não era significativamente alterado em qualquer dos grupos quando a avaliação inicial foi comparada com a avaliação final. Não havia diferenças no peso dos cavalos entre os grupos.

O tempo para chegar à exaustão foi aumentado quer as úlceras tenham sido induzidas quer não. Contudo, a quantidade de aumento foi maior para aqueles cavalos em que

as úlceras não foram induzidas em comparação com os cavalos em que as úlceras tinham sido induzidas ($P=0,3$). Havia uma tendência assinalável para que o comprimento da passada dos cavalos de controlo aumentasse mais. Quando comparado com a primeira avaliação, os cavalos do grupo de controlo correram com uma maior velocidade do que os cavalos do grupo das úlceras ($P=0,13$). Na avaliação final, o VO_2 aumentou em 38% para os cavalos de controlo em comparação com 8% para o grupo das úlceras ($P=0,02$). Isto representaria uma melhoria de aproximadamente 4,5 vezes da resposta ao treino para os cavalos de controlo em relação aos cavalos com úlceras.

Isto resulta em que este protocolo é um protocolo utilizável para induzir úlceras gástricas geradas pelo estresse.

Exemplo 3: Prevenção de úlceras gástricas em cavalos

Os cavalos submetidos ao protocolo de treino de acordo com o exemplo 2 foram divididos em dois grupos de 14 cavalos por cada grupo. Estes foram então tratados e identicamente treinados durante 56 dias na experiência de acordo com o exemplo 2 para induzir úlceras gástricas.

O grupo 1 recebeu a formulação de pasta para cavalos do exemplo 1 com 4 mg/kg de omeprazole enquanto o grupo 2 não recebeu medicação.

No espaço de duas semanas todos os cavalos não tratados desenvolveram úlceras moderadas a graves que permaneceram ou pioraram durante a experiência.

No grupo tratado apenas dois cavalos desenvolveram úlceras ligeiras que não persistiram mais do que dez dias durante a experiência.

No final da experiência, os cavalos no grupo tratado com omeprazole demonstraram respostas fisiológicas que eram significativamente melhores do que as do grupo não tratado. O consumo de oxigénio foi substancialmente aumentado assim como o tempo para exaustão e o comprimento da passada.

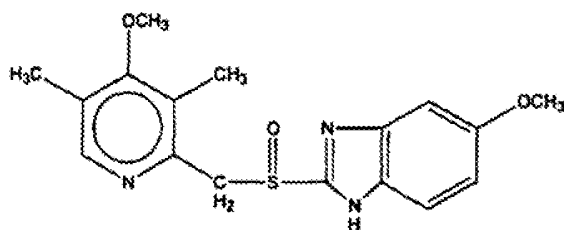
Lisboa, 14 de Setembro de 2010

REIVINDICAÇÕES

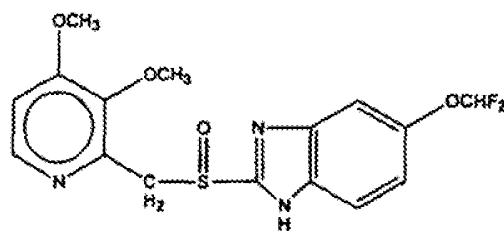
1. Inibidor da bomba de prótons para utilização na prevenção de úlceras gástricas num cavalo antes da ocorrência da condição de úlcera gástrica;

em que o inibidor da bomba de prótons é para ser administrado antes ou durante um evento estressante;

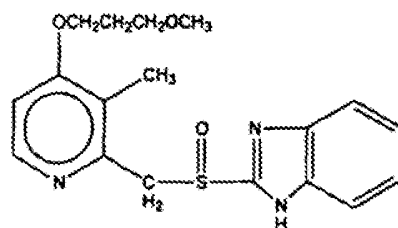
em que a quantidade de inibidor da bomba de prótons é de 0,1 a 8 mg por quilograma de peso corporal e o inibidor da bomba de prótons é seleccionado do grupo constituído por:



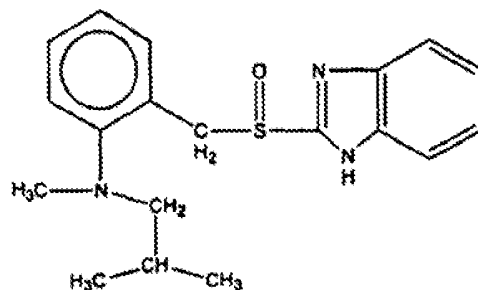
omeprazole;



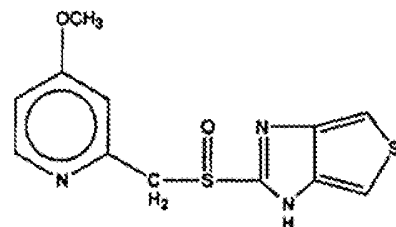
pantoprazole;



E-3810;



lémínoprazole;

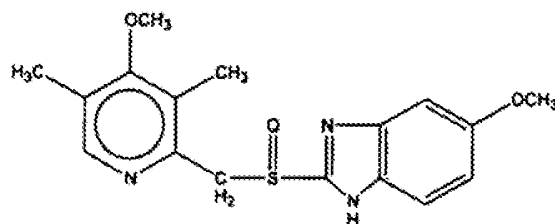


S-4216;

esomeprazole, rebeprazole e IY-81149.

2. Inibidor da bomba de prótons para utilização de acordo com a reivindicação 1, em que as úlceras gástricas compreendem úlceras gastrointestinais.

3. Inibidor da bomba de prótons para utilização de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, em que o inibidor da bomba de prótons é



omeprazole.

4. Inibidor da bomba de prótons para utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 para uma formulação cuja administração é periódica.

5. Inibidor da bomba de prótons para utilização de acordo com a reivindicação 4, em que a administração é diária.

6. Inibidor da bomba de prótons para utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, em que o inibidor da bomba de prótons está na forma de uma formulação para a libertação controlada e uma administração de longa duração.

7. Inibidor da bomba de prótons para utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, em que o inibidor da bomba de prótons está numa formulação para administração oral.

8. Inibidor da bomba de prótons para utilização de acordo com a reivindicação 7, em que a referida formulação é seleccionada do grupo constituído por soluções orais, suspensões orais, pré-misturas alimentares, geles, pós, grânulos, cápsulas ou bolus.

9. Inibidor da bomba de prótons para utilização de acordo com a reivindicação 7, em que a formulação é uma composição farmacêutica para administração oral compreendendo um inibidor da bomba de prótons, um agente de espes-

samento, um agente de alcalinidade e um veículo líquido oleoso hidrofóbico.

10. Inibidor da bomba de prótons para utilização de acordo com qualquer reivindicação precedente, em que o evento estressante é o treino, transporte, alteração do ambiente ou gravidez.

Lisboa, 14 de Setembro de 2010