

(11) Número de Publicação: **PT 1228758 E**

(51) Classificação Internacional:  
**A61K 31/192** (2006.01) **A61P 1/04** (2006.01)

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

(22) Data de pedido: <b>2000.11.09</b>	(73) Titular(es): <b>TANABE SEIYAKU CO., LTD.</b> <b>2-10, DOSHO-MACHI 3-CHOME, CHUO-KU</b> <b>OSAKA-SHI, OSAKA 541-8505</b> <b>JP</b>
(30) Prioridade(s): <b>1999.11.11 JP 32105899</b> <b>2000.07.26 JP 2000225442</b>	(72) Inventor(es): <b>TORU KONO</b> <b>JP</b> <b>MASAFUMI NOMURA</b> <b>JP</b>
(43) Data de publicação do pedido: <b>2002.08.07</b>	(74) Mandatário: <b>ELSA MARIA MARTINS BARREIROS AMARAL CANHÃO</b> <b>RUA ANTÓNIO AUGUSTO DE AGUIAR, Nº 80, R/C ESQ. 1050-</b> <b>018 LISBOA</b> <b>PT</b>
(45) Data e BPI da concessão: <b>2007.07.04</b> <b>065/2007</b>	

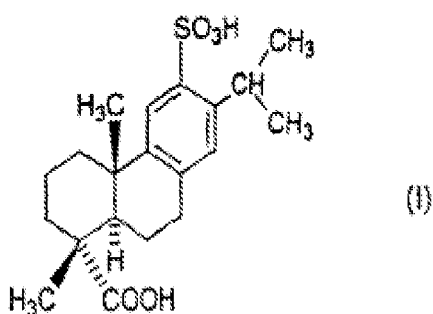
(54) Epígrafe: **UTILIZAÇÃO DE ÁCIDO SULFODESIDROABIÉTICO PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA INFLAMATÓRIA DOS INTESTINOS**

(57) Resumo:

## RESUMO

### "UTILIZAÇÃO DE ÁCIDO SULFODESIDROABIÉTICO PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA INFLAMATÓRIA DOS INTESTINOS"

A presente invenção proporciona um novo agente para profilaxia ou tratamento de doenças inflamatórias dos intestinos para administração oral ou perfusão intra-intestinal, o qual compreende como um ingrediente activo um composto de fórmula (I):



ou um seu sal farmacologicamente aceitável; a utilização do ingrediente activo na preparação de um agente para profilaxia ou tratamento de doenças inflamatórias dos intestinos; e um método para profilaxia ou tratamento de doenças inflamatórias dos intestinos.

## DESCRIÇÃO

### "UTILIZAÇÃO DE ÁCIDO SULFODESIDROABIÉTICO PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA INFLAMATÓRIA DOS INTESTINOS"

#### CAMPO TÉCNICO

A presente invenção refere-se à utilização de ácido sulfodesidroabiético ou um seu sal farmacologicamente aceitável na preparação de um agente para profilaxia ou tratamento de doenças inflamatórias do intestino.

#### TÉCNICA ANTECEDENTE

As doenças inflamatórias do intestino incluem doenças inflamatórias intratáveis dos intestino grosso e delgado que são causadas por várias patogêneses, por exemplo, colite ulcerosa que é uma inflamação não específica difusa criptogénica em que a mucosa do intestino grosso é totalmente invadida e se formam erosões e úlceras ou doença de Crohn que é uma doença inflamatória granulomatosa não específica criptogénica acompanhada por fibrose ou úlceras. Além disso, também está incluída a lesão do intestino na doença de Behçet que é uma doença inflamatória sistémica crónica.

A patogénese da colite ulcerosa, doença de Crohn ou doença de Behçet ainda não foi clarificada, mas os seus mecanismos imunológicos atraíram recentemente muita atenção. Na medicação destas doenças inflamatórias dos intestinos, têm sido utilizados imunossuppressores, esteróides, salazossulfapiridina, etc., mas não são capazes de apresentar efeito suficiente em determinados doentes. Por outro lado, devem ser melhorados em relação aos efeitos secundários, e em certas circunstâncias tem sido desejado desenvolver um medicamento que seja mais eficaz e mais seguro.

Por outro lado, é conhecido que o ácido sulfo-  
esidroabiético ou um seu sal apresenta actividade inibidora da secreção de ácido ou secreção de pepsina, etc. e que é útil como agente para profilaxia ou tratamento de úlcera péptica

(úlceras gástricas, úlcera duodenal) ou gastrite (documentos JP-A-58-77814, JP-A-63-165361, JP-A-2-167258). É considerado que a úlcera péptica (úlceras gástricas, úlcera duodenal) ou a gastrite e as doenças inflamatórias dos intestinos são diferentes não só nas suas regiões de lesão, mas também são muito diferentes quanto à sua patogénese. Na patogénese da úlcera péptica tal como a úlcera gástrica e a úlcera duodenal, não pode ser excluída a digestão por suco gástrico. Na medicação destas doenças, um medicamento que apresenta uma actividade inibidora da secreção ácida tal como um antagonista do receptor H<sub>2</sub> de histamina ou um inibidor da bomba de prótons é principalmente utilizado na medicação de úlcera péptica e gastrite. Por outro lado, é sobretudo utilizado um imunossupressor, um esteróide ou uma salazossulfapiridina na medicação de doenças inflamatórias dos intestinos que é muito diferente da medicação de úlcera péptica ou gastrite.

Não se sabia de todo que o ácido sulfodesidroabiético ou um seu sal é útil na profilaxia ou tratamento de doenças inflamatórias dos intestinos.

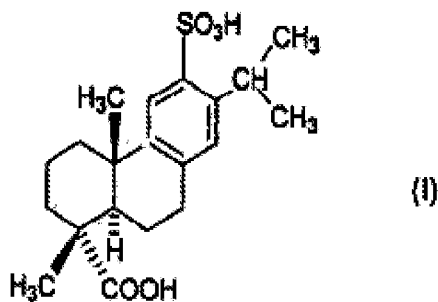
#### **DIVULGAÇÃO DA INVENÇÃO**

Um objecto da presente invenção é proporcionar um agente que é útil na profilaxia ou tratamento de doenças inflamatórias dos intestinos.

Durante os estudos para um novo medicamento para doenças inflamatórias dos intestinos, os presentes requerentes verificaram que o ácido sulfodesidroabiético descrito nos documentos JP-A-58-77814, JP-A-63-165361, etc. ou um seu sal farmacologicamente aceitável apresenta um efeito excelente na profilaxia ou tratamento de doenças inflamatórias dos intestinos, e realizaram a presente invenção.

Isto é, a presente invenção proporciona a utilização de um composto de fórmula (I), identificado abaixo ou de um seu sal farmacologicamente aceitável na preparação de um agente para profilaxia ou tratamento de doenças inflamatórias dos intesti-

nos. O ingrediente activo é ácido sulfodesidroabiético (nome químico: ácido (+)-(1R,4aS,10aR)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octadesidro-1,4a-dimetil-7-(1-metiletil)-6-sulfo-1-fenantreno-carboxílico) da fórmula (I) seguinte:



A presente invenção também se refere a uma utilização do referido ácido sulfo-hidroabiético (I) ou um seu sal farmacologicamente aceitável na preparação de um agente para profilaxia ou tratamento de estenose dos intestinos que acompanha as doenças inflamatórias dos intestinos.

Além disso, a presente invenção proporciona a utilização de um composto de fórmula (I) ou de um seu sal farmacologicamente aceitável na preparação de um agente para profilaxia ou tratamento de inflamação da periferia do ânus artificial que acompanha doenças inflamatórias dos intestinos que compreende a administração do referido ácido sulfodesidroabiético (I) ou de um seu sal farmacologicamente aceitável oralmente ou parentericamente a um doente que sofre de uma doença inflamatória dos intestinos.

#### **MELHOR FORMA DE REALIZAÇÃO DA INVENÇÃO**

O ingrediente activo do presente agente para profilaxia ou tratamento de doenças inflamatórias dos intestinos, ácido sulfodesidroabiético de fórmula (I) ou um seu sal farmacologicamente aceitável, é um composto conhecido e pode ser preparado, por exemplo, pelos métodos divulgados nos documentos

JP-A-58-77814, JP-A-63-165361, JP-A-2-167258, ou por um método que é uma sua modificação.

Os sais farmacologicamente aceitáveis do ácido sulfodesidroabiético de fórmula (I) incluem, por exemplo, um sal com um metal alcalino (e.g., sódio, lítio, potássio, etc.), um sal com um metal alcalino-terroso (e.g., magnésio, cálcio, etc.) e um sal com um metal tal como alumínio. Entre estes, o sal preferido é um sal de sódio do ácido sulfodesidroabiético, especialmente um seu sal monossódico ou dissódico, e o sal mais preferido é o sal monossódico do ácido sulfodesidroabiético. O sal monossódico do ácido sulfodesidroabiético é mais vantajoso do que o seu sal dissódico, sendo menos higroscópico e mais estável (documento JP-A-63-165361). Além disso, um sal farmacologicamente aceitável do ácido sulfodesidroabiético pode existir também na forma de um hidrato, e o hidrato do sal monossódico do ácido sulfodesidroabiético pode ser, por exemplo, o seu penta-hidrato, i.e., penta-hidrato do sal monossódico do ácido sulfodesidroabiético. O penta-hidrato do sal monossódico do ácido sulfodesidroabiético de fórmula (I) (nome químico: penta-hidrato do 6-sal de sódio do ácido (+)-(1R,4aS,10R)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octa-hidro-1,4a-dimetil-7-(1-metiletil)-6-sulfo-1-fenantreno-carboxílico) é conhecido como Ecabet sódico.

De acordo com o estudo dos presentes requerentes, o ácido sulfodesidroabiético (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do ingrediente activo não é praticamente absorvido no intestino, e quando é administrado oralmente, pode atingir eficazmente o intestino delgado e pode aderir à mucosa do sítio da lesão, e apresentar os seus efeitos farmacológicos pelo que a sua eficácia é excelente. Além disso, o ácido sulfodesidroabiético (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do ingrediente activo apresenta poucos efeitos secundários e a segurança é extremamente elevada.

O agente para profilaxia ou tratamento de doenças inflamatórias dos intestinos da presente invenção é eficaz na

lesão do intestino (incluindo fístula) na doença de Crohn, na lesão do intestino nas doenças de Behçet, colite ulcerosa, úlcera rectal hemorrágica, ileíte do reservatório, etc.

Por outro lado, uma vez que o ácido sulfodesidroabiético (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do ingrediente activo da presente invenção pode curar uma lesão no intestino sem causar estenose do intestino, também pode ser útil na profilaxia da estenose do intestino, especialmente na profilaxia da estenose do intestino associada a doenças inflamatórias dos intestinos. Quando se trata cirurgicamente um doente com doença inflamatória dos intestinos, pode ser construído um ânus artificial, mas nesse doente ocasionalmente a inflamação pode espalhar-se até à periferia do ânus artificial. O ácido sulfodesidroabiético(I) ou um sal farmacologicamente aceitável do ingrediente activo da presente invenção também é eficaz na inflamação da periferia do ânus artificial.

O ácido sulfodesidroabiético (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do ingrediente activo da presente invenção pode ser administrado oralmente ou rectalmente, e pode ainda ser administrado directamente no intestino através de um ânus artificial num doente que o tenha ou pode ser aplicado directamente na inflamação da periferia de um ânus artificial.

O presente agente para profilaxia ou tratamento de doenças inflamatórias dos intestinos pode ser utilizado na forma de uma preparação oral, preparação para perfusão intra-intestinal, preparação em supositório ou preparação externa, que deve ser seleccionada de acordo com a via de administração. As preparações orais podem ser preparações sólidas tais como comprimidos, cápsulas, pós, granulados ou preparações líquidas, tais como soluções, suspensões, etc. Uma preparação adequada para administração oral pode conter um veículo ou excipiente farmacologicamente aceitável. Os veículos ou excipientes farmacologicamente aceitáveis adequados para uma preparação sólida, tais como comprimidos ou cápsulas podem ser, por

exemplo, aglutinantes (e.g. acácia, gelatina, dextrina, hidroxipropilcelulose, metilcelulose, polivinilpirrolidona), diluentes (e.g., lactose, sacarose, manitol, amido de milho, fécula de batata, fosfato de cálcio, citrato de cálcio, celulose cristalina), lubrificantes (e.g., estearato de magnésio, estearato de cálcio, ácido esteárico, talco, ácido silício anidro), desintegrantes (e.g., amido de milho, fécula de batata, carboximetilcelulose, carboximetilcelulose de cálcio, ácido algínico) e agentes molhantes (e.g., laurilsulfato de sódio). Os veículos ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis adequados para uma preparação líquida tal como soluções ou suspensões podem ser, por exemplo, veículos aquosos (e.g., água), agentes de suspensão (e.g. acácia, gelatina, metil celulose, carboximetilcelulose de sódio, hidroximetilcelulose, gel de estearato de alumínio), tensoactivos (e.g., lecitina, monooleato de sorbitano, monoestearato de glicerina) e veículos não aquosos (e.g., glicerina, propilenoglicol, óleo vegetal). Além disso, as preparações líquidas podem conter conservantes (e.g., éster metílico do ácido p-hidroxibenzóico, éster propílico do ácido p-hidroxibenzóico), aromas e/ou agentes corantes.

A preparação para perfusão intra-intestinal (enema) pode estar na forma de uma solução ou suspensão aquosa utilizando os veículos aquosos ou agentes de suspensão acima referidos. Se necessário, a preparação para perfusão intra-intestinal pode estar na forma de uma preparação em sol ou em gel utilizando um agente espessante tal como ácido poliacrílico, gelatina, etc.

O supositório pode ser o que é preparado por mistura do ingrediente activo de fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável com uma base oleosa disponível comercialmente tal como Witepsol, etc., ou uma base solúvel em água tal como macrogol, glicerogelatina, etc. por um método convencional, e pode estar na forma de um supositório tipo cápsula, supositório tipo comprimido ou supositório tipo pomada.



A preparação para aplicação externa pode incluir preparações para aplicação externa em pó, pomadas, cremes, etc.

Na presente descrição, o termo "profilaxia ou tratamento" compreende o melhoramento de sintomas, a prevenção da exacerbação, a manutenção da remissão, a prevenção do agravamento, a prevenção de estenose do intestino, e também compreende a prevenção do agravamento após intervenção cirúrgica e a prevenção de estenose na região operada.

A dose do composto (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do ingrediente activo do presente agente pode variar de acordo com a via de administração, idade, peso ou estado de um doente, ou gravidade da doença a ser curada, mas a sua dose diária para um adulto está normalmente na gama desde cerca de 10 mg a 300 mg/kg, de um modo preferido na gama desde cerca de 20 mg a 300 mg/kg, especialmente na gama desde 50 mg /kg a 200 mg/kg.

Na presente descrição, doenças inflamatórias dos intestinos significa não só doença inflamatória dos intestinos em sentido estrito, tais como doença de Crohn e colite ulcerosa, mas também doença inflamatória dos intestinos em sentido lato incluindo lesões do intestino associadas à doença de Behçet, úlcera rectal hemorrágica, ileíte do reservatório, tuberculose intestinal, enterite isquémica, colite induzida por fármacos, enterite devida a radiação, enterite infecciosa, etc.

## **EXEMPLOS**

O presente agente e a sua eficácia serão ilustrados em mais pormenor pelas Experiências e Preparações seguintes.

### **Experiência 1**

Efeito profiláctico ou terapêutico numa lesão intestinal induzida por ácido acético:

O pentacloreto do sal monossódico do ácido sulfodesidroabiético (daqui em diante referido como Ecabet sódico) do ingrediente activo da presente invenção foi primei-

ramente administrado em ratos Fischer, e estudou-se o seu efeito profiláctico ou terapêutico na lesão da mucosa intestinal induzida por perfusão intra-intestinal de ácido acético.

Especificamente, grânulos contendo Ecabet sódico (0,5 g, marca registada: *Gastrome*, granulado contendo 1,0 g de Ecabet sódico por 1,5 g, daqui em diante simplesmente referido como grânulos contendo Ecabet sódico) foram suspensos em soro fisiológico e a mistura foi injectada intra-rectalmente em ratos Fischer. Uma hora depois, foi injectada intra-rectalmente nos ratos uma solução de ácido acético a 25%. Duas horas depois da administração de ácido acético, retirou-se o intestino dos ratos e observou-se visualmente e ao microscópio as alterações histopatológicas na superfície da parede interna do intestino, e a lesão da mucosa intestinal mucosa foi avaliada tanto macroscopicamente como histologicamente. No grupo de controlo, foram repetidos os mesmos processos excepto que se administrou soro fisiológico em vez de uma suspensão de grânulos contendo Ecabet sódico em soro fisiológico.

Nos resultados, a lesão da mucosa intestinal induzida por ácido acético foi observada genericamente nos ratos tratados com soro fisiológico enquanto que praticamente não se observou lesão da mucosa intestinal nos ratos tratados com Ecabet sódico do ingrediente activo da presente invenção, pelo qual se prova que o composto activo (I) da presente invenção era útil como um agente para profilaxia ou tratamento de doenças inflamatórias dos intestinos. Além disso, o grau de lesão da mucosa do intestino entre o grupo tratado com soro fisiológico e o grupo tratado com Ecabet sódico foi pontuado e comparado pelos critérios indicados adiante que se baseiam no método de Classificação e Avaliação de Macpherson, B.R. *et al.*, *Digestion*, **17**, p. 135-150 (1978). Os dados estão apresentados na Tabela 1.

**Tabela 1**

	Grau de lesão macroscópica	Grau de lesão histológica
Grupo tratado com soro fisiológico (Controlo)	11,6 ± 0,2	10 ± 0,3
Grupo tratado com Ecabet sódico	1,2 ± 0,2	2,3 ± 0,4

Nota: Cada valor da pontuação na Tabela 1 acima é a média ± o erro padrão da soma das pontuações (0-3) de cada item de acordo com os seguintes Critérios de Pontuação (1) e (2).

**(1) Critérios de pontuação do grau de lesão macroscópica:**

(i) Visibilidade dos vasos sanguíneos na mucosa:

	(Pontuação)
Boa	0
Grau médio (a área visível é superior a metade da área total)	1
Má (a área visível é inferior a metade da área total)	2
Nenhuma	3

(ii) Eritema:

Nenhum	0
Linear	1
Mancha	2
Difuso	3

(iii) Hemorragia

Nenhuma	0
Petequial	1
Mancha	2
Múltipla	3

(iv) Erosão/úlceras:	
Nenhuma	0
Pequena (inferior a 1 mm x 1 mm)	1
Média (inferior a 5 mm x 5 mm)	2
Grande (5 mm x 5 mm ou mais) ou múltipla	3

**(2) Critérios de pontuação do grau de lesão histológica:**

(i) Área de lesão:	
	(Pontuação)
Nenhuma	0
Em teia	1
Restringida à região basal ou terminal	2
Difusa	3
(ii) Edema:	
Nenhum	0
Grau baixo	1
Grau médio	2
Grau alto	3
(iii) Hemorragia:	
Nenhuma	0
Em teia	1
Limitada à região basal ou terminal	2
Difusa	3
(iv) Erosão/úlceras	
Nenhuma	0
Camada superior da mucosa	1
Camada inferior da mucosa	2
Ulcerada	3



## **Experiência 2**

Efeito sobre enterite induzida por TNBS:

Ecabet sódico do ingrediente activo da presente invenção foi administrado a ratos Fischer que tinham sido previamente injectados intra-intestinalmente com TNBS para induzir enterite crónica, e foi ainda administrado ácido acético aos ratos. Estudou-se o efeito profiláctico ou terapêutico do Ecabet sódico sobre a lesão da mucosa do intestino induzida por ácido acético.

Especificamente, uma solução de TNBS (ácido 2,4,6-trinitrobenzenossulfónico) em etanol a 50% foi injectada intra-intestinalmente em ratos Fischer numa dose de 50 mg por 1 kg de peso corporal para produzir enterite induzida por TNBS. Três semanas depois, granulado contendo Ecabet sódico (0,5 g) foi suspenso em soro fisiológico, e a mistura foi administrada intra-rectalmente aos ratos. Trinta minutos depois, uma solução de ácido acético a 25% foi injectada intra-rectalmente nos ratos, e duas horas depois da administração do ácido acético, o intestino foi retirado dos ratos e a sua lesão da mucosa intestinal foi pontuada e avaliada tanto macroscopicamente como histologicamente do mesmo modo que na Experiência 1 de acordo com o método de Macpherson de Classificação e Avaliação. No grupo de controlo, foram repetidos os mesmos processos excepto que foi administrado soro fisiológico em vez de uma suspensão de granulado contendo Ecabet sódico em soro fisiológico.

Os resultados estão apresentados na Tabela 2.

**Tabela 2**

	Grau de lesão macroscópica	Grau de lesão histológica
Grupo tratado com soro fisiológico (Controlo)	10 ± 0,4	11,3 ± 0,5
Grupo tratado com Ecabet sódico	3,9 ± 0,3*	4,6 ± 0,4*
*: P <0,05 (em comparação com o grupo tratado com soro fisiológico)		

Como ilustrado na Tabela 2, a lesão da mucosa intestinal observada nos ratos tratados com soro fisiológico estava efectivamente inibida nos ratos tratados com Ecabet sódico, com o que se prova que o composto activo (I) da presente invenção é útil como um agente para profilaxia ou tratamento de doenças inflamatórias dos intestinos.

### **Experiência 3**

Efeitos clínicos num doente com doença de Behçet:

1) Histórico anterior à administração do presente agente

O doente era uma mulher com 26 anos, cuja doença tinha sido diagnosticada como doença de Behçet intestinal acompanhada por lesões ulcerosas múltiplas no intestino delgado, e que tinha sido tratada medicamente (*i.e.* administração de um esteróide, etc.). A doente tinha sido operada por duas vezes para retirar o intestino devido a melena maciça e peritonite regional mas a lesão do intestino remanescente tinha-se exacerbado, e surgiram mais sintomas de íleo, melena e peritonite causados por reagramento anastomótico. Para retirar o intestino lesionado, tinha sido feita uma incisão no abdómen da doente, mas a área lesionada era tão grande que o intestino não pode ser retirado, pelo que foi instalado um ânus artificial por ileostomia em ansa para administração de Ecabet sódico.

## 2) Efeitos da administração do presente agente:

Ecabet sódico foi administrado à doente referida acima. Isto é, grânulos contendo Ecabet sódico (1,5 g) foram administrados oralmente duas vezes por dia. Além disso, os referidos grânulos (1,5 g) foram pulverizados num almofariz, suspensos em água e a mistura resultante foi administrada directamente no intestino através do ânus artificial duas vezes por dia. Após a administração de Ecabet sódico, a dor e a melena desapareceram após alguns dias. Acresce que se verificou que a lesão ulcerosa tinha melhorado acentuadamente no exame endoscópico 2 semanas após o início da administração, com o que se confirmou que a lesão estava praticamente curada. Mesmo 7 meses após o início da administração, não tinha sido observado reagravamento.

### **Experiência 4**

Efeitos clínicos num doente com doença de Crohn:

#### 1) Histórico anterior à administração do presente agente:

O doente era uma mulher de 21 anos, cuja doença tinha sido diagnosticada a partir de dados patológicos como doença de Crohn do intestino grosso e delgado. O agravamento e a remissão repetiam-se mutuamente, e a doente foi tratada com um medicamento convencional, mas não se conseguiu controlar o agravamento da lesão anal e a hemorragia no intestino. Embora tivesse sido considerada uma excisão cirúrgica da lesão, a área da lesão era tão grande que não podia ser extirpada e por isso foi instalado um ânus artificial por ileostomia em ansa para administração de Ecabet sódico.



2) Efeitos da administração do presente agente:

O Ecabet sódico foi administrado à doente acima referida. Isto é, grânulos contendo Ecabet sódico (1,5 g) foram pulverizados num almofariz, suspensos em água e o produto resultante foi administrado directamente no intestino através do ânus artificial uma vez por dia. Depois da administração, a doente estava a passar bem, e não se observou agravamento do seu estado mesmo um ano após o início da administração.

Quando o tecido intestinal da lesão foi observado através de um endoscópio, a lesão da mucosa intestinal que havia sido observada antes da administração tinha desaparecido um ano após o início da administração.

### **Experiência 5**

Efeitos clínicos na colite ulcerosa:

1) Histórico anterior à administração do presente agente:

O doente era uma mulher com 49 anos, cuja doença tinha sido diagnosticada como colite ulcerosa do lado esquerdo do cólon. A doente foi medicada com mesalazina e um esteróide, e tratada com leucocitaferese, mas a lesão rectal permaneceu e os sintomas não melhoraram mais. A inflamação foi classificada como Grau 3 de Matts (*Quarterly Journal of Medicine, New Series, No. 120, October 1961*), e era tão frágil que sangrou quando se efectuou o exame endoscópico.

2) Efeitos da administração do presente agente:

O Ecabet sódico foi administrado à doente acima referida. Isto é, grânulos contendo Ecabet sódico (1,5g) foram pulverizados num almofariz, suspensos em soro fisiológico (20 mL) e o produto resultante foi administrado rectalmente através do ânus duas vezes por dia. Após a administração, a

inflamação foi reduzida para Grau 2 de Matts e a área de inflamação tinha diminuído. Isto é, quando o se observou o tecido do intestino na lesão através de um endoscópio, a inflamação tinha melhorado imenso aos 11 dias após o início da administração de Ecabet sódico, com o que se confirmou o excelente efeito do Ecabet sódico. Além disso, mesmo 5 meses após o início da administração não se observou agravamento.

## **Experiência 6**

Efeitos clínicos na colite ulcerosa:

1) Histórico anterior à administração do presente agente:

O doente era um homem de 27 anos, cuja doença tinha sido diagnosticada como colite ulcerosa do lado esquerdo do cólon. O doente estava medicado com mesalazina, predonina e um esteróide, com o que a inflamação de uma úlcera disseminada no recto estava controlada em certa medida, mas não se obtinha mais melhoras.

2) Efeitos da administração do presente agente:

O Ecabet sódico foi administrado ao doente acima referido. Isto é, grânulos contendo Ecabet sódico (1,5 g) foram pulverizados num almofariz, suspensos em soro fisiológico (20 mL) e o produto resultante foi administrado rectalmente através do ânus duas vezes por dia. Após a administração, a úlcera tinha melhorado e evoluído para uma cicatriz vermelha. Especificamente, quando o tecido intestinal da lesão foi observado através de um endoscópio, a úlcera tinha-se transformado numa cicatriz vermelha aos 18 dias após o início da administração de Ecabet sódico. A úlcera refractária dificilmente poderia ter sido curada para dar uma cicatriz vermelha e por isso se confirmam os efeitos assinaláveis do Ecabet sódico.

## **Experiência 7**

Efeitos clínicos na colite ulcerosa:

1) Histórico anterior à administração do presente agente:

O doente era uma mulher de 58 anos, cuja doença estava diagnosticada como colite ulcerosa do lado esquerdo do cólon. A doente estava medicada com salazossulfapiridina e predonina, e tratada com leucocitaferese, mas não se conseguia controlar a inflamação no recto e persistiam a hemorragia e a melena.

2) Efeitos da administração do presente agente:

O Ecabet sódico foi administrado à doente acima referida. Isto é, grânulos contendo Ecabet sódico (1,5 g) foram pulverizados num almofariz, suspensos em soro fisiológico (20 mL) e o produto resultante foi administrado rectalmente através do ânus duas vezes por dia. Após a administração, o estado inflamatório melhorou acentuadamente e só permaneceu um ligeiro eritema. Especificamente, quando o tecido intestinal da lesão foi observado através de um endoscópio, a inflamação tinha praticamente desaparecido aos 12 dias após o início da administração do Ecabet sódico, e o notável melhoramento dos sintomas foi obtido por administração de Ecabet sódico.

As observações da lesão antes e depois da administração de Ecabet sódico nos casos de colite ulcerosa das Experiências 5-7 estão apresentados na Tabela 3.

**Tabela 3**

	Antes da administração de Ecabet sódico	Depois da administração de Ecabet sódico
Experiência 5 (mulher de 49 anos)	Inflamação de Grau 3 de Matts	Inflamação de Grau 2 de Matts. A área da inflamação foi reduzida
Experiência 6 (homem de 27 anos)	Úlcera refractária	Melhoramento com evolução para cicatriz vermelha
Experiência 7 (mulher de 58 anos)	Inflamação fraca a moderada	Melhoramento com evolução para eritema leve

### **Experiência 8**

Efeitos clínicos na úlcera rectal hemorrágica aguda:

1) Histórico anterior à administração do presente agente:

O doente era um homem de 74 anos, que estava hospitalizado para tratamento de hepatocirrose associada a HCV, carcinoma hepatocelular e varizes esofágicas. Após ter sido realizado o tratamento de ossificação endoscópico para as varizes esofágicas, surgiu uma úlcera rectal hemorrágica aguda em toda a parte inferior do recto. O doente foi tratado com nutrição parentérica total durante 52 dias, mas o seu estado não melhorou.

2) Efeitos da administração do presente agente:

O Ecabet sódico foi administrado ao doente mencionado acima. Isto é, grânulos contendo Ecabet sódico (1,5 g) foram suspensos em água e o produto resultante foi injectado através

do ânus duas vezes por dia durante cerca de 1,5 meses. A úlcera foi curada sem qualquer estenose cicatricial.

### **Experiência 9**

Efeitos clínicos na úlcera rectal hemorrágica aguda:

1) Histórico anterior à administração do presente agente:

O doente era uma mulher de 72 anos que estava hospitalizada para tratamento de uma fractura do fémur direito. Durante o tratamento ocorreu uma úlcera rectal hemorrágica aguda em todo o recto inferior. A doente foi tratada com nutrição parentérica total, mas o seu estado não melhorou.

2) Efeitos da administração do presente agente:

O Ecabet sódico foi administrado à doente mencionada acima. Isto é, grânulos contendo Ecabet sódico (1,5 g) foram suspensos em água e o produto resultante foi injectado através do ânus duas vezes por dia durante cerca de 2,5 meses. A úlcera foi curada sem qualquer estenose cicatricial.

### **Experiência 10**

Efeitos clínicos na úlcera rectal hemorrágica aguda:

1) Histórico anterior à administração do presente agente:

O doente era uma mulher de 79 anos, que estava hospitalizada para tratamento de cancro do pâncreas. Durante o tratamento, surgiu uma úlcera rectal hemorrágica aguda em todo o recto inferior.

2) Efeitos da administração do presente agente:

O Ecabet sódico foi administrado à doente mencionada acima. Isto é, grânulos contendo Ecabet sódico (1,5 g) foram

suspensos em água e o produto resultante foi injectado através do ânus duas vezes por dia durante cerca de 1 mês. A úlcera foi curada sem qualquer estenose cicatricial.

### **Experiência 11**

Efeitos clínicos na ileíte do reservatório:

1) Histórico anterior à administração do presente agente:

O doente era um homem de 42 anos. Durante o tratamento pós-operatório, surgiu ileíte do reservatório acompanhando uma úlcera hemorrágica aguda no íleo que tinha sido submetido a anastomose do reservatório ileal/anal durante uma operação a colite ulcerosa.

2) Efeitos da administração do presente agente:

O Ecabet sódico foi administrado ao doente mencionado acima. Isto é, grânulos contendo Ecabet sódico (1,5 g) foram suspensos em água e o produto resultante foi injectado através do ânus duas vezes por dia durante cerca de 4 meses. A ileíte do reservatório e a úlcera foram curadas sem qualquer estenose cicatricial.

### **Preparação 1**

Foram granulados num granulador por via húmida Ecabet sódico (700 g), D-manitol (252,7 g), cloreto de sódio (20 g), aspartame (5 g) e estearato de magnésio (20 g), e adicionou-se L-mentol (0,3 g) e dióxido de silício hidratado (2 g), e a mistura foi misturada para produzir grânulos.

### **Preparação 2**

Adicionou-se água ao Ecabet sódico (700 g), D-manitol (255 g), cloreto de sódio (20 g), aspartame (5 g) e estearato de magnésio (20 g) e a mistura foi granulada por um granulador por via húmida para produzir grânulos.

### **Preparação 3**

Foram misturados Ecabet sódico (700 g), D-manitol (175 g), cloreto de sódio (105 g) e estearato de magnésio (20 g) para produzir pós.

### **Preparação 4**

Foram granulados Ecabet sódico (700 g), D-manitol (265,8 g), cloreto de sódio (7 g), aspartame (5 g) e estearato de magnésio (20 g) por um granulador por via húmida e adicionou-se L-mentol (0,3 g) e dióxido de silício hidratado (2 g), e a mistura foi misturada e comprimida com uma máquina para comprimidos para produzir comprimidos.

### **Preparação 5**

Foram granulados Ecabet sódico (700 g), D-manitol (242,7 g), cloreto de potássio (30 g), aspartame (5 g) e estearato de magnésio (20 g) com um granulador por via húmida e adicionou-se L-mentol (0,3 g) e dióxido de silício hidratado (2 g). A mistura foi misturada para produzir grânulos.

### **Preparação 6**

A preparação obtida na Preparação 1 foi adicionalmente pulverizada num almofariz e o produto resultante (3 g) foi suspenso em água (100 mL) para produzir uma preparação para perfusão intra-intestinal.

### **Preparação 7**

A preparação obtida na Preparação 2 foi adicionalmente pulverizada num almofariz e o produto resultante (1,5 g) foi suspenso em soro fisiológico (20 mL) para produzir uma preparação para perfusão intra-intestinal.

## **APLICAÇÃO INDUSTRIAL**

O ácido sulfodesidroabiético ou um seu sal farmaceuticamente aceitável do ingrediente activo da presente

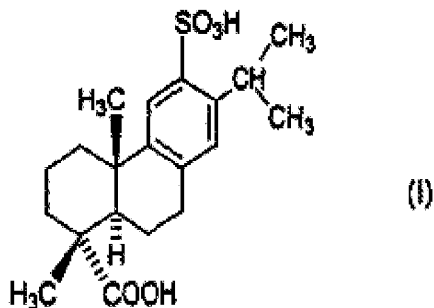
invenção é útil na profilaxia ou tratamento de doenças inflamatórias dos intestinos que são diferentes quanto à patogénese em relação à úlcera péptica ou à gastrite. Além disso, o ácido sulfodesidroabiético ou um seu sal farmacologicamente aceitável do ingrediente activo da presente invenção praticamente não é absorvido no intestino pelo que apresenta poucos efeitos secundários mesmo por administração oral, e pode aderir eficazmente à membrana mucosa da região alvo do intestino e reduzir a sua inflamação, com o que a lesão intestinal pode ser evitada ou curada, de modo que pode ser conseguida profilaxia ou tratamento de doenças inflamatórias dos intestinos com eficácia. Além disso, o agente da presente invenção também é eficaz nas doenças inflamatórias dos intestinos refractárias que não podem ser curadas por uma terapêutica convencional para doenças inflamatórias dos intestinos, e por isso o presente agente é muito útil como um agente para profilaxia ou tratamento de doenças inflamatórias dos intestinos.

Lisboa, 13 de Agosto de 2007



## REIVINDICAÇÕES

1. Utilização do composto da fórmula (I):



- ou um seu sal farmacologicamente aceitável na preparação de um agente para profilaxia ou tratamento de doenças inflamatórias dos intestinos.
2. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o sal farmacologicamente aceitável do composto da fórmula (I) é sal monossódico do ácido sulfodesidroabiético.
  3. Utilização de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, em que o agente está na forma de uma preparação para administração oral ou perfusão intra-intestinal.
  4. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que a doença inflamatória dos intestinos é uma doença seleccionada de lesão intestinal associada a doença de Crohn ou doença de Behçet, colite ulcerosa, úlcera rectal hemorrágica e ileíte do reservatório.
  5. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que a doença inflamatória dos intestinos é uma doença seleccionada do grupo consistindo em lesão intestinal associada a doença de Crohn ou doença de Behçet e colite ulcerosa.

6. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que a doença inflamatória dos intestinos é uma lesão intestinal associada a doença de Crohn.
7. Utilização de acordo com a reivindicação 6, em que a lesão intestinal associada à doença de Crohn é uma fístula.
8. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que a doença inflamatória dos intestinos é uma lesão intestinal associada à doença de Behçet.
9. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que a doença inflamatória dos intestinos é colite ulcerosa.
10. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que a doença inflamatória dos intestinos é úlcera rectal hemorrágica.
11. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que a doença inflamatória dos intestinos é ileíte do reservatório.
12. Utilização do composto de fórmula (I) ou de um seu sal farmacologicamente aceitável na preparação de um agente para profilaxia da estenose do intestino associada a doenças inflamatórias dos intestinos.
13. Utilização de acordo com a reivindicação 12, em que o sal farmacologicamente aceitável do composto de fórmula (I) é sal monossódico do ácido sulfodesidroabiético.
14. Utilização do composto de fórmula (I) ou de um seu sal farmacologicamente aceitável na preparação de um agente para profilaxia ou tratamento da inflamação da periferia

do ânus artificial associada a doenças inflamatórias dos intestinos.

15. Utilização de acordo com a reivindicação 14, em que o sal farmacologicamente aceitável do composto de fórmula (I) é sal monossódico do ácido sulfodesidroabiético.

Lisboa, 13 de Agosto de 2007