

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

(22) Data de pedido: <b>2002.10.21</b>	(73) Titular(es): <b>N.V. ORGANON</b> <b>6, KLOOSTERSTRAAT 5349 AB OSS</b> <b>NL</b>
(30) Prioridade(s): <b>2001.10.26 EP 01204072</b>	
(43) Data de publicação do pedido: <b>2006.05.03</b>	(72) Inventor(es): <b>CORNELIS SENNEF</b> <b>NL</b> <b>B.W.M.M. BERNARDUS PEETERS</b> <b>NL</b>
(45) Data e BPI da concessão: <b>2009.01.14</b> <b>026/2009</b>	(74) Mandatário: <b>ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA</b> <b>RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA</b> <b>PT</b>

(54) Epígrafe: **UTILIZAÇÃO DE (11&#914;;,17&#914;)-11-(1,3-BENZODIOXOL-5-IL)-17-HIDROXI-17-(1-PROPINIL)-ESTRA-4,9-DIEN-3-ONA NO TRATAMENTO DE DESORDEM DEPRESSIVA GRAVE**

(57) Resumo:

RESUMO

**"Utilização de (11 $\beta$ ,17 $\beta$ )-11-(1,3-benzodioxol-5-il)-17-hidroxi-17-(1-propinil)-estra-4,9-dien-3-ona no tratamento de desordem depressiva grave"**

O presente invento refere-se à utilização do antagonista do receptor de glucocorticóide (11 $\beta$ ,17 $\beta$ )-11-(1,3-benzodioxol-5-il)-17-hidroxi-17-(1-propinil)-estra-4,9-dien-3-ona (Org 34517) para a preparação de um medicamento para o tratamento da depressão, assim como a preparações farmacêuticas de Org 34517 para a referida utilização.

DESCRIÇÃO**"Utilização de (11 $\beta$ ,17 $\beta$ )-11-(1,3-benzodioxol-5-il)-17-hidroxi-17-(1-propinil)-estra-4,9-dien-3-ona no tratamento de desordem depressiva grave"**

O presente invento refere-se à utilização de (11 $\beta$ ,17 $\beta$ )-11-(1,3-benzodioxol-5-il)-17-hidroxi-17-(1-propinil)estra-4,9-dien-3-ona (Org 34517) para a preparação de um medicamento para o tratamento da depressão.

A desordem depressiva grave é uma desordem psiquiátrica que tem uma prevalência no tempo de vida de cerca de 8%. Uma das constatações mais consistentes na psiquiatria é que os pacientes com depressão grave apresentam alterações no eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA). Uma percentagem significativa dos pacientes deprimidos exibem hipersecreção do glucocorticosteróide adrenal cortisol, tal como manifestado pelas elevadas concentrações de cortisol no plasma e no fluido cerebrospinal e aumento no cortisol livre urinário. Além disso, muitos pacientes deprimidos exibem uma clara incapacidade para desligar a libertação de cortisol endógeno após provocação exógena com o potente glucocorticóide sintético dexametasona (os chamados não supressores de dexametasona) (Gold P.W. et al., "Clinical and biochemical manifestations of depression: relation to neurobiology of stress", *New England J. Med.* 319, 413-420, 1988). Outras anomalias do eixo HPA encontradas em pacientes deprimidos são uma resposta aumentada de cortisol a corticotrofina, uma fraca resposta de corticotrofina a CRH (hormona libertadora de corticotrofina), aumento adrenal e pituitário e diminuído *feedback* negativo a glucocorticóide (para uma revisão ver Holsboer, F. e Barden, N.: "Antidepressants and Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical regulation", *Endocrine Reviews* 1996, 17, 187-205). Estas observações foram interpretadas como sugerindo uma relação causal entre o funcionamento perturbado do eixo HPA e a patologia da depressão (Murphy, B.E.P.: "Steroids and Depression", *J. of Steroid Biochem. and Mol. Biol.* 1991, 38, 537-559). A eficácia terapêutica dos anti-depressivos clássicos mostrou antecipada por ou coincidir com a restauração do eixo HPA perturbado na depressão (Holsboer e Barden, 1996, *supra*). Foi postulado que qualquer intervenção

que possa restaurar esta disfunção de HPA pode ter um potencial anti-depressivo. Um tipo de uma tal intervenção é a administração de inibidores de síntese glucocorticóide, como foi mostrado em pacientes sofrendo de síndrome de Cushing, que é uma condição em que são referidos elevados níveis de cortisol, como resultado de mau funcionamento da glândula adrenal (devido a um tumor na pituitária ou um tumor secundário, ambos produzindo o secretagogo de cortisol ACTH). Os sintomas depressivos associados a Cushing desaparecem relativamente depressa com o regresso dos níveis de cortisol a valores normais. Um tal tratamento pode envolver a remoção do tumor ofensor ou o tratamento com inibidores da síntese de cortisol tais como metirapona, cetoconazole ou aminoglutetimida (Murphy, B.E.P., "Steroids and Depression", *J. Steroid Biochem & Mol. Biol.* 38, 537-558, 1991). De modo similar, ensaios clínicos relativamente recentes demonstraram que os inibidores da síntese de podem ser usados para melhorar os sintomas depressivos em deprimidos graves não de Cushing resistentes a tratamento (Murphy, B.E.P., "Neuroendocrine responses to inhibitors of steroid synthesis in patients with major depression resistant to antidepressant therapy", *Can. J. Psych.* 43, 279-286, 1998; ver também a Patente US 4814333 (Ravaris, C.L.): "*Method for treatment of hypercortisolemic, depressed patients*"). As desvantagens da utilização de inibidores da síntese de cortisol para reduzir os níveis de cortisol no plasma são a sua elevada toxicidade e o seu relativamente baixo grau de selectividade para a inibição da síntese de cortisol *versus* síntese de outros esteróides fabricados endogenamente (como mineralocorticóides e esteróides sexuais), combinado com o risco de indução de insuficiências adrenais. Uma outra grave desvantagem é que o início do efeito terapêutico destes inibidores da síntese de cortisol é tão demorado quanto o observado com antidepressivos clássicos (e.g. várias semanas).

Outro tipo de intervenção é a utilização de antagonistas directos do receptor de glucocorticóide (GR), que têm muitos mais efeitos farmacológicos específicos comparados com os inibidores de síntese e que podem ajudar a restaurar a actividade de HPA. Foram conduzidos estudos clínicos piloto de pequena escala de modo a estudar a actividade antidepressiva do antagonista não selectivo do receptor de

glucocorticóide RU 486 (mifepristona;  $17\beta$ -hidroxi- $11\beta$ -(4-dimetilaminofenil)- $17\alpha$ -(1-propinil)estra-4,9-dien-3-ona; Murphy, B.E.P. et al., *J. Psychiat. Neurosc.* 18, 209-213, 1993). Doses relativamente elevadas de mifepristona, na gama de 8-12 mg/kg/dia, num período de tempo relativamente curto (4 dias), também mostraram ser eficazes no tratamento de psicoses associadas com depressão psicótica grave (Pedido de Patente Internacional WO 99/17779; Schatzberg e Belanoff). Mais recentemente (Nemerott, C., *Remeron Scientific Expert Meeting*, Budapeste, Março 29-Abril 1, 2001) foi demonstrado numa continuação de Fase IIB deste estudo, que tanto o número de respondedores como a eficácia do tratamento da psicose aumentaram com o aumento da dose diária de mifepristona, tal como medida pela alteração na escala *Brief Psychiatric Rating Scale* (50 mg - 33% de alteração; 600 mg - 40% de alteração e 1200 mg - 52% de alteração).

Estes dados sugerem que uma maior dose do antagonista do receptor de glucocorticóide está correlacionada com uma eficácia clínica mais elevada.

Os antagonistas selectivos do receptor de glucocorticóide, que estão estruturalmente relacionados com mifepristona, a que falta uma afinidade apreciável para os receptores de mineralocorticóide, estrogénio e androgénio, e que têm uma baixa afinidade para o receptor de progesterona, foram divulgados na Patente Europeia 763541 B1 (Akzo Nobel N.V.) como sendo potencialmente úteis na prevenção e tratamento de doenças ou sintomas dependentes de glucocorticóide, como síndrome de Cushing, diabetes, glaucoma, distúrbios do sono, depressão, ansiedade, aterosclerose, hipertensão, adiposidade, osteoporose e sintomas de retirada de narcóticos.

A actividade antiglucocorticóide de ( $11\beta$ , $17\beta$ )-11-(1,3-benzodioxol-5-il)-17-hidroxi-17-(1-propinil)estra-4,9-dien-3-ona, um composto especificamente divulgado em EP 763541 B1, e que será referido como Org 34517, foi confirmada como estando relacionada com a dose, tal como medida pelo procedimento descrito por Kloosterboer et al. (*J. Steroid Biochem* 31, 567-571, 1988): o efeito (ganho de peso) de Org 34517 aplicado oralmente no peso corporal, adrenais, timo e baço de ratos

macho imaturos tratados com dexametasona mostrou aumentar com a dose (de 10 mg/kg para 40 mg/kg).

Verificou-se que Org 34517 era menos potente (52%) que mifepristona numa ligação *in vitro* ao receptor de glucocorticóide. A dose limiar para demonstrar efeitos antiglucocorticóides *in vivo* (rato) era similarmente muito maior para Org 34517 (20 mg/kg) que para mifepristona (5 mg/kg). De acordo com a relativamente menor actividade antiglucocorticóide, um estudo clínico em que a actividade antiglucocorticóide em humanos (saudáveis) era estimada com base no aumento de cortisol ou na quantidade de antagonismo de dexametasona, sob administração de Org 34517, revelou que Org 34517 tem uma potência relativa a mifepristona de 10-25% e 17%, respectivamente.

Estes dados poderiam indicar que seriam de esperar efeitos clínicos úteis durante o tratamento de uma doença dependente de um glucocorticóide a doses diárias de Org 34517 que seriam muito mais elevadas do que para o mais potente antiglucocorticóide mifepristona.

Foi agora inesperadamente constatado em estudos clínicos que pacientes sofrendo de desordem depressiva grave podiam ser tratados com uma dose diária de Org 34517 que não excede 300 mg. A administração de uma tal dose relativamente baixa do antiglucocorticóide Org 34517 resulta num rápido início do efeito antidepressivo quando comparado com o início do efeito antidepressivo em pacientes tratados com uma dose diária de 450 mg de Org 34517 ou mais. A dose diária preferida de Org 34517 varia entre 150 e 300 mg.

Uma vantagem destas doses baixas é que os potenciais efeitos secundários que poderiam resultar da actividade antiprogestagénica residual do composto, e que poderiam conduzir a interferência com o ciclo menstrual feminino normal, são mantidos a um mínimo.

Os glucocorticóides são hormonas extremamente importantes que desempenham papéis chave nos mecanismos de cópia que os animais (incluindo humanos) têm à sua disposição contra factores de stress internos e externos. Dosagens

farmacologicamente eficazes de antagonistas do receptor de glucocorticóide, tais como Org 34517 e RU 486, irão bloquear a acção fisiológica dos glucocorticóides endógenos e poderão assim induzir riscos quando os factores de stress afectam o organismo. O regime de tratamento de doses reduzidas do presente invento garante deste modo aumentos mínimos na susceptibilidade para a indução de riscos.

Numa concretização preferida, o invento refere-se a um medicamento que compreende uma dosagem diária de Org 34517 entre 150 e 300 mg, para o tratamento de pacientes que sofrem de uma desordem depressiva grave e que apresentam um nível de cortisol no plasma, tal como medido pelo teste de cortisol de tarde, que é superior a 10 µg/dl. Esses pacientes de desordem depressiva grave, tendo uma regulação perturbada do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), mostram um curto início de acção do efeito antidepressivo de Org 34517. O medicamento de baixa dosagem do invento é especialmente eficaz em relação ao início da acção do efeito antidepressivo em pacientes classificados como não supressores de dexametasona, i.e. pacientes que demonstram não supressão no teste de supressão de dexametasona.

Org 34517, (11β,17β)-11-(1,3-benzodioxol-5-il)-17-hidroxi-17-(1-propinil)estra-4,9-dien-3-ona, pode ser preparada como descrito na Patente Europeia 763541 B1 (Akzo Nobel N.V.).

As preparações farmacêuticas, ou composições, para utilização de acordo com o invento compreendem (11β,17β)-11-(1,3-benzodioxol-5-il)-17-hidroxi-17-(1-propinil)estra-4,9-dien-3-ona em mistura com auxiliares farmaceuticamente aceitáveis. O termo "aceitável" significa ser compatível com os outros ingredientes da composição e não prejudicial para os seus recebedores. As composições podem ser preparadas de acordo com técnicas *standard* como as descritas na referência *standard* de Gennaro A.R. et al., "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", (20<sup>th</sup> ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2000, Part 5: Pharmaceutical Manufacturing).

As composições incluem e.g. as adequadas para administração oral, sublingual, tópica ou rectal e similares, todas em formas de dosagem unitária para administração.

Para administração oral, que é a via preferida, o ingrediente activo pode ser apresentado como unidades discretas, tais como comprimidos, cápsulas, pós, granulados, soluções e suspensões.

O invento é ilustrado nos exemplos seguintes:

#### Exemplo 1

##### Tratamento de pacientes depressivos graves com Org 34517

Foi realizado um estudo de Org 34517 controlado por paroxetina, de dupla ocultação, em 4 semanas em pacientes deprimidos. A paroxetina é um inibidor selectivo da re-absorção de serotonina que é reconhecido como um antidepressivo eficaz para depressão grave. Foram seleccionados os pacientes que tinham sofrido uma desordem depressiva primária preenchendo completamente os critérios de diagnóstico de uma Desordem Depressiva Grave (MDD), tal como definida por DSM-IV para episódios recorrentes (296,3), e que tinham uma gravidade de depressão que tinha resultado numa pontuação total de pelo menos 22 na escala HAMD-21 ("HAMilton Rating Scale for Depression"; ver Hamilton, M. "A rating scale for depression", *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1960, 23, 56-62) na linha de base. O paciente tinha tido um episódio de depressão que tinha durado pelo menos 2 semanas antes da linha de base.

Cada paciente foi distribuído aleatoriamente num de três grupos de tratamento. Os pacientes do Grupo I (Grupo Org 150: 50 pacientes) receberam 2 cápsulas com 75 mg de Org 34517 e um placebo (dose diária total de 150 mg) para as primeiras 2 semanas e 2 cápsulas com 75 mg de Org 34517 e 1 cápsula com 150 mg (dose diária total de 300 mg) nas 2 semanas seguintes; os pacientes do Grupo II (Grupo Org 450: 46 pacientes) receberam 3 cápsulas com 150 mg de Org 34517 (dose diária total de 450 mg) nas primeiras 2 semanas e 4 cápsulas de Org 34517 (dose diária total de 600 mg) nas 2 semanas seguintes; os pacientes do Grupo III (Grupo paroxetina: 44 pacientes) receberam 2 cápsulas com 10 mg de paroxetina e uma cápsula de placebo (dose diária total de 20 mg) para as primeiras 2 semanas, seguidas de 2 cápsulas de 10 mg e uma cápsula de 20 mg de paroxetina (dose diária total de 40 mg) nas 2 semanas



seguintes. A medicação foi administrada oralmente de manhã. A avaliação da eficácia foi realizada nos dias 4, 7, 10, 14, 21, 28 e 35, usando a escala HAMD de 21 itens.

Os níveis de cortisol no plasma de tarde (ACT = teste de cortisol de tarde) foram medidos como descrito por Halbreich *et al.* (*J. Clin. Endocrinol. Metab.* 54(6), 1262, 1982).

Os resultados para todos os pacientes são mostrados na Figura 1. Estes dados demonstram um mais rápido início da acção do efeito antidepressivo para o grupo de tratamento de 150 mg quando comparado com o de paroxetina, medido como uma diferença aproximada de 2 pontos na escala de Hamilton ao dia 10.

Os resultados para pacientes que tinham um nível de cortisol no plasma de tarde no início do tratamento superior a 10 µg/dl são mostrados na Figura 2. Estes dados demonstram de novo um mais rápido início da acção do efeito antidepressivo para o grupo de tratamento de 150 mg quando comparado com o de paroxetina, medido como uma diferença aproximada de 4 pontos na escala de Hamilton ao dia 10.

Os resultados para os pacientes que foram diagnosticados no início do tratamento como não supressores de dexametasona (não supressão no teste de supressão de dexametasona) são mostrados na Figura 3. Estes dados demonstram uma diferença pronunciada no início da acção do efeito antidepressivo para o grupo de tratamento de 150 mg quando comparado com o grupo de tratamento de paroxetina, medida como uma diferença aproximada de 6 pontos na escala de Hamilton ao dia 10.

Lisboa, 2009-01-27

### REIVINDICAÇÕES

**1.** Utilização do composto (11 $\beta$ ,17 $\beta$ )-11-(1,3-benzodioxol-5-il)-17-hidroxi-17-(1-propinil)estra-4,9-dien-3-ona para a preparação de um medicamento para o tratamento de um paciente a sofrer de um desordem depressiva grave, caracterizada por o paciente possuir um nível de cortisol no plasma superior a 10  $\mu\text{g/dl}$  e com o medicamento o composto ser aplicado numa dosagem diária entre 150 e 300 mg.

**2.** Utilização de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por o paciente ser caracterizado pela não supressão do nível de cortisol no plasma no teste de supressão de dexametasona.

Lisboa, 2009-01-27

Figura 1 Alteração em HAMD-21 a partir da linha de base: todos os pacientes.

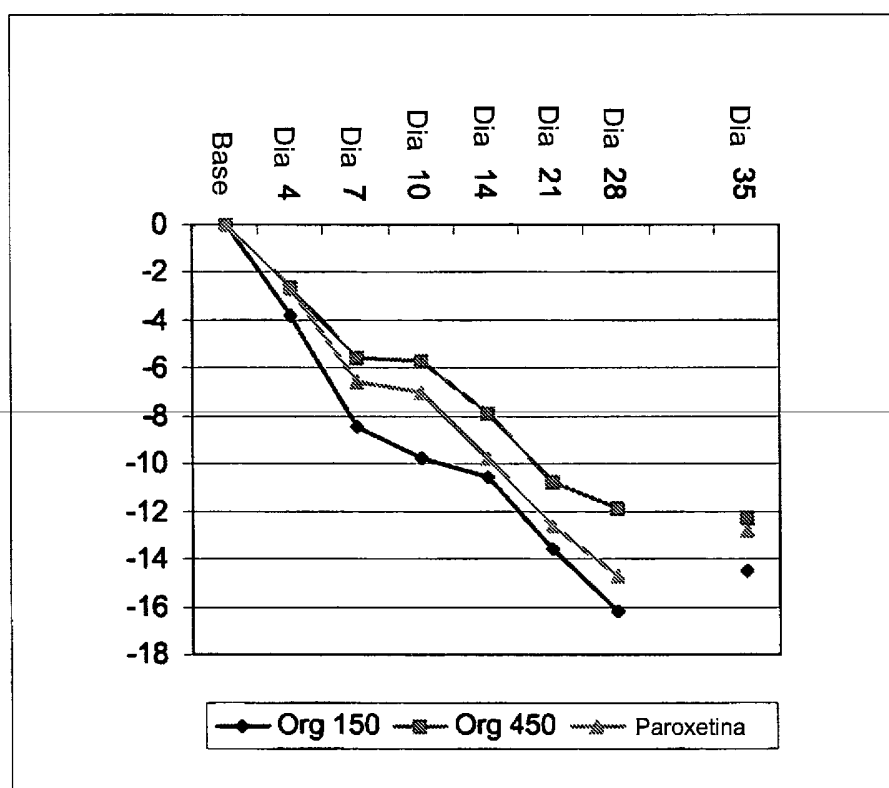


Figura 2 Alteração em HAMD-21 a partir da linha de base: pacientes de ACT elevado.

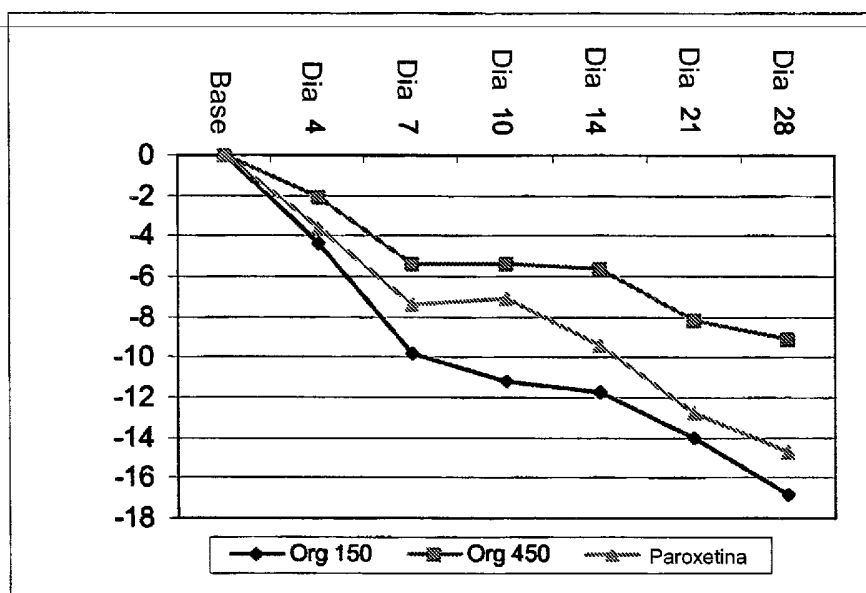


Figura 3 Alteração em HAMD-21 a partir da linha de base: não supressores de DST.

