



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0712206-3 A2**

(22) Data de Depósito: 22/05/2007
(43) Data da Publicação: 13/03/2012
(RPI 2149)



(51) *Int.Cl.:*
A01N 43/38
A61K 31/405

(54) **Título:** TRATAMENTO DO AGONISTA DE MELATONINA

(30) **Prioridade Unionista:** 22/05/2006 US 60/747847

(73) **Titular(es):** Vanda Pharmaceuticals, Inc.

(72) **Inventor(es):** Deepak Phadke, Gunther Birznieks, Mihael H. Polymeropoulos

(74) **Procurador(es):** Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2007069411 de 22/05/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/137244de 29/11/2007

(57) **Resumo:** TRATAMENTO DO AGONISTA DE MELATONINA. A presente invenção refere-se a métodos de administração de (1R-trans)-N-[[2-(2,3-diidro-4-benzofuranil)ciclopropil]metil]propanamida como um agonista do receptor de melatonina a um ser humano para tratar ou prevenir um distúrbio do ritmo circadiano ou distúrbio do sono.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**TRATAMEN-
TO DO AGONISTA DE MELATONINA**".

Referência Cruzada com os Pedidos Relacionados

Este pedido reivindica o benefício do Pedido de Patente Provisó-
rio US co-pendente Nº 60/747847, depositado em 22 de maio de 2006, que
é por meio desta aqui incorporado.

Antecedentes da Invenção

Campo da Invenção

A presente invenção está no campo dos agonistas de melatoni-
na para uso farmacêutico.

Técnica Relacionada

Os compostos mencionados neste documento como MA- 1 é
(1R-trans)-N-[[2-(2,3-diidro-4- benzofuranil)ciclopropil]metil]propanamida. É
divulgada na U.S. 5.856.529, que é incorporada por referência neste docu-
mento como se plenamente estabelecida.

MA-1 é um agonista específico e potente dos receptores da me-
latonina MT1R e MT2R no núcleo supraquiasmático (SCN), a região do cé-
rebro associada com o relógio biológico. (Kokkola, T. & Laitinen, J.T. Mela-
tonin receptor genes. Ann. Med 30, 88-94 (1998)). A promessa destes recep-
tores por melatonina é suposta de regular os ritmos circadianos, incluindo o
ciclo sono/vigília. Coerente com seu perfil de ligação ao receptor, o MA-1
demonstra atividade cronobiótica potente em modelos pré-clínicos de fase
aguda-mudança e re-arrastamento crônico.

Estudos anteriores mostraram que o MA-1 é bem tolerado pelos
voluntários saudáveis em doses únicas de até 300 mg e em múltiplas doses
(até 28 dias) de até 150 mg. Um estudo de Fase II de 28 dias também foi
conduzido para investigar os efeitos do MA-1 em pacientes idosos com insô-
nia primária. Neste estudo o MA-1 não se diferenciou do placebo no que diz
respeito à latência do sono e o número de despertares noturnos. Embora os
pacientes com níveis mais baixos de melatonina (< 5 mg) possam ter se be-
neficiado do tratamento de MA-1 mais do que o placebo, o esquema deste
estudo tornou difícil interpretar os efeitos de MA-1 sobre o ciclo sono/vigília.

Sumário da Invenção

Esta invenção refere-se à descoberta de doses efetivas de MA-1. Em uma forma de realização ilustrativa, compreende um método de administração de MA-1 a um indivíduo humano com sua necessidade que a administração oral de MA-1 ao indivíduo em uma quantidade de cerca de 10 mg a cerca de 100 mg por dia.

Descrição Detalhada

Esta invenção, que é descrita a seguir no que diz respeito às formas de realização ilustrativas, contempla o uso do agonista de melatonina aqui referido como MA-1, para o tratamento de distúrbios do sono e distúrbios do ritmo circadiano. O MA-1 é um pó branco a esbranquiçado com um ponto de fusão de cerca de 78 °C (DSC) e possui a estrutura ilustrada na Fórmula 1.

Fórmula 1: Estrutura Química de MA-1



Esta invenção compreende a administração interna de MA1 a um paciente, tipicamente um adulto, de tamanho típico, por exemplo, aproximadamente 70 kg e tipicamente dentro da faixa de cerca de 45 para cerca de 150 kg, que está com sua necessidade em doses de cerca de 10 mg/dia a cerca de 100 mg/dia.

Tipicamente o medicamento é administrado na forma liberação imediata, mas as formas de liberação controlada são incluídas dentro do escopo da invenção. O medicamento pode ser liberado isoladamente ou em combinação com outro ingrediente farmacêutico ativo.

A via de administração é geralmente oral, embora outras vias de administração, por exemplo, parenteral, intravenosa, intramuscular, bucal, expectorante, transdérmica, transmucosa, etc, podem ser usadas. As formas de liberação controlada, por exemplo, sustentada, pulsátil ou retardada, incluindo formas de depósito tais como são divulgados na WO 2003037337 ou WO 2004006886, também podem ser utilizadas.

As composições são preferencialmente formuladas em uma forma de dosagem unitária oral, cada dosagem contendo de cerca de 5 a cerca de 100 mg de MA-1. O termo "forma de dosagem unitária" refere-se às unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias em seres humanos, cada unidade contendo uma quantidade predeterminada de material ativo calculada para produzir o efeito profilático ou terapêutico desejado ao longo de um período de tratamento, em associação com o portador farmacêutico requerido. Assim, por exemplo, um paciente adulto que sofre de um distúrbio do ritmo circadiano pode ser receitado com 1 a 4 comprimidos, cada um tendo cerca de 5 a cerca de 100 mg de MA-1 para uma dose diária total de cerca de 10 a cerca de 100 mg/dia. O termo, "cerca de" significa, em geral, uma faixa de mais ou menos dez por cento, exceto que com respeito a todos os valores de único dígito ou fração, a faixa está dentro de mais ou menos um do último dígito recitado. Assim, "cerca de 100" inclui de 90 a 110, "cerca de 5" inclui de 4 a 6, e "cerca de 1,5" inclui de 1,4 a 1,6. Em nenhum caso poderá o termo, "cerca de", incluir um valor absurdo tal como um valor que excede 100 % ou seja inferior a zero.

Uma quantidade eficaz, quantitativamente, pode variar, por exemplo, dependendo do paciente, da gravidade do distúrbio ou do sintoma a ser tratado, e da via de administração. Tal dose pode ser determinada por estudos rotineiros. Em geral, para a administração sistêmica, por exemplo, administração oral, a dose de MA-1 estará na faixa de cerca de 10 a cerca de 100 mg/dia, em uma ou mais formas de dosagem unitária.

Ficará entendido que o protocolo de dosagem, incluindo a quantidade de MA-1 ou MA-2 realmente administrada, será determinado por um médico na luz das circunstâncias relevantes incluindo, por exemplo, a condição a ser tratada, a escolha da via de administração, a idade, peso, e resposta do paciente individual, e a gravidade dos sintomas do paciente. Os pacientes devem naturalmente ser monitorados com relação a possíveis eventos adversos.

O tamanho de partículas também afetará a dose selecionada. Em tamanhos de partículas maiores, ou seja, D50 é maior do que cerca de

100 μm , por exemplo, cerca de 100 a cerca de 200 μm , as doses orais na extremidade superior, isto é, até cerca de 100 mg são eficazes, enquanto em tamanhos de partículas menores, isto é, D50 é menos do que cerca de 100 μm , por exemplo, cerca de 20 a cerca de 50 μm , doses mais baixas, isto é, menos do que cerca de 100 mg, são úteis, por exemplo, cerca de 10 mg a 80 mg e cerca de 20 mg a cerca de 50 mg. (Medições de tamanho de partícula sustentando o acima foram por difração a laser utilizando um Malvern Mastersizer. O valor D50 (D10, D90, D100) significa que 50 % (10 %, 90 %, 100 %) das partículas em peso são do diâmetro indicado ou menor). Em uma forma de realização da invenção, as doses acima são administradas na forma de liberação imediata, isto é, uma formulação de liberação não controlada.

Se desejável, as doses podem opcionalmente ser ajustadas para o tamanho corporal utilizando o que segue como orientação: quantidades úteis de partículas maiores são de até cerca de 1,5 mg/kg; quantidades úteis de partículas menores incluem doses de menos do que cerca de 1,5 mg/kg, por exemplo, cerca de 1 mg/kg a cerca de 1,2 mg/kg e cerca de 3 mg/kg a cerca de 7 mg/kg.

O tratamento é contínuo até que o ritmo circadiano do paciente seja restaurado ao normal, ou seja, até que a função diária normal do paciente não seja inibida pelo distúrbio do ritmo circadiano ou, no caso de um distúrbio do sono, até que o paciente esteja dormindo normalmente, isto é, até que a função diária normal do paciente não seja inibida pelo distúrbio do sono. O tratamento pode continuar por algum tempo depois que estes pontos terminais sejam alcançados de forma a diminuir a probabilidade de recaída.

Para uso terapêutico ou profilático, MA-1 ou MA-2 será normalmente administrado como uma composição farmacêutica compreendendo como o (ou um) ingrediente ativo essencial, pelo menos um tal composto em associação com um portador sólido ou líquido farmaceuticamente aceitável e, opcionalmente, com adjuvantes e excipientes farmaceuticamente aceitáveis empregando técnicas-padrão e convencionais.

O MA-1 é muito solúvel ou livremente solúvel em 95 % de etanol, metanol, acetonitrila, acetato de etila, isopropanol, polietileno glicóis (PEG-300 e PEG-400), e apenas levemente solúvel em água. O pH nativo de uma solução saturada de MA-1 em água é 8,5 e sua solubilidade aquosa é praticamente inalterada pelo pH.

As composições farmacêuticas úteis na prática desta invenção incluem formas de dosagem adequadas para a administração oral, parenteral (incluindo subcutânea, intramuscular, intradérmica e endovenosa), transdérmica, brônquica ou nasal. Assim, se um portador sólido for usado, a preparação pode ser em comprimidos, colocada em uma cápsula de gelatina sólida em pó ou na forma de grânulos, ou na forma de um comprimido ou pastilha. O portador sólido pode conter excipientes convencionais tais como agentes de ligação, cargas, lubrificantes de comprimidos, disintegrantes, agentes umectantes e similares. O comprimido pode, se desejado, ser revestido com película por técnicas convencionais. Se um portador líquido for empregado, a preparação pode estar na forma de um xarope, emulsão, cápsula de gelatina macia, veículo estéril para injeção, uma suspensão líquida aquosa ou não-aquosa, ou pode ser um produto seco para reconstituição com água ou outro veículo adequado antes da sua utilização. As preparações líquidas podem conter aditivos convencionais tais como agentes de suspensão, agentes emulsificantes, agentes umectantes, veículo não-aquoso (incluindo óleos alimentares), conservantes, assim como agentes flavorizantes e/ou colorantes. Para a administração parenteral, um veículo normalmente compreenderá água estéril, pelo menos em grande parte, embora as soluções salinas, soluções de glicose e outras mais podem ser utilizadas. As suspensões injetáveis também podem ser utilizadas, em cujo caso os agentes de suspensão convencionais podem ser empregados. Conservantes convencionais, agentes tamponantes e similares também podem ser adicionadas nas formas de dosagem parenterais. Particularmente útil é a administração de um composto de Fórmula I em formulações de dosagem oral. As composições farmacêuticas podem ser preparadas por técnicas convencionais apropriadas para a preparação desejada contendo quantida-

des apropriadas de MA-1 ou MA-2. Ver, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 17th edição, 1985.

Na preparação das composições farmacêuticas para uso na invenção, os ingredientes ativos geralmente serão misturados com um portador, ou diluídos por um portador, ou incluídos dentro de um portador que pode estar na forma de uma cápsula, sachê, papel ou outro recipiente. Quando o portador serve como um diluente, ele pode ser um material sólido, semi-sólido ou líquido, que atua como um veículo, excipiente ou médio para o ingrediente ativo. Assim, a composição pode estar na forma de comprimidos, pílulas, pós, pastilhas, sachês, cápsulas, elixires, suspensões, emulsões, soluções, xaropes, aerossóis (como um sólido ou em um meio líquido), ungüentos contendo, por exemplo, até 10 % em peso do composto ativo, cápsulas de gelatina macias e sólidas, supositórios, soluções injetáveis estéreis e pós acondicionados estéreis.

Alguns exemplos de portadores e diluentes adequados incluem lactose, dextrose, sacarose, sorbitol, manitol, amidos, goma acácia, fosfato de cálcio, alginato, goma tragacanto, gelatina, silicato de cálcio, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, celulose, água, xarope, metil celulose, metil e propilidroxibenzoatos, talco, estearato de magnésio e óleo mineral. As formulações podem adicionalmente incluir agentes lubrificantes, agentes umectantes, agentes emulsificantes e de suspensão, agentes conservantes, edulcorantes ou agentes flavorizantes. As composições da invenção podem ser formuladas de modo a fornecer liberação rápida, sustentada ou retardada do ingrediente ativo após a administração ao paciente.

As composições são preferivelmente formuladas em uma forma de dosagem unitária, cada dosagem contendo de cerca de 0,1 a cerca de 100 mg do ingrediente ativo. O termo "forma de dosagem unitária" refere-se fisicamente às unidades discretas adequadas como dosagens unitárias para seres humanos e outros mamíferos, cada unidade contendo uma quantidade predeterminada de material ativo calculada para produzir o efeito profilático ou terapêutico desejado ao longo de um período de tratamento, em associa-

ção com o portador farmacêutico requerido. Assim, por exemplo, um paciente adulto sofrendo de um distúrbio depressivo pode ser receitado com 1 a 4 comprimidos, cada um tendo de 5 a 100 mg de MA-1, a serem tomados uma, duas ou três vezes ao dia, e pode esperar melhoria de sua condição dentro de cerca de um a cerca de 12 semanas.

Uma forma de dose unitária típica pode ser cápsula de tamanho 0 ou tamanho 1 compreendendo 20, 50 ou 100 mg de MA-1, além da lactose anídrica, celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal, croscarmellose de sódio e estearato de magnésio. O armazenamento em 15 a 20 °C com proteção da umidade e da luz solar é recomendável.

De acordo com uma forma de realização desta invenção, o D50 de MA-1 administrado é menor do que cerca de 100 µm, por exemplo, cerca de 20 a cerca de 50 µm ou cerca de 30 a 40 µm.

MA-1 também pode ser formulado em uma forma de liberação controlada, por exemplo, liberação retardada, sustentada ou pulsátil. O MA-1 também pode ser administrada concomitantemente com outras terapias medicamentosas, incluindo, mas não limitadas a elas, outras terapias medicamentosas antidepressivas ou outras terapias medicamentosas para o tratamento de outros distúrbios emocionais. Assim, por exemplo, a invenção abrange a administração da MA-1 ou MA-2 em combinação com outros agonistas melatonérgicos ou outros agentes de indução do sono.

Exemplos

Os exemplos que se seguem são ilustrativos e não limitativos da invenção e ilustram a utilidade de MA-1 na prevenção e no tratamento de sintomas de distúrbios depressivos.

Exemplo 1

Um ensaio clínico foi conduzido para avaliar a segurança de MA-1, assim como para determinar a capacidade do MA-1 em mudar o ciclo sono/vigília seguindo um avanço de 5 horas da hora de dormir. O estudo foi um estudo randomizado, duplo-cego, grupo paralelo, controlado com placebo. Consistia em um período de triagem de paciente de ambulatório de 2 a 4 semanas seguido por uma permanência hospitalar de 8 dias. Após a climati-

zação do laboratório do sono, a hora de dormir foi avançada em 5 horas. Os principais objetivos deste estudo foram investigar a exposição-resposta ao MA-1 no avanço da liberação circadiana de ritmo de melatonina endógena como medido pelo início de melatonina com luz obscura (DLMO, um biomarcador do ciclo sono/vigília), para investigar a exposição-resposta ao MA-1 sobre os parâmetros de eficiência do sono moderado como medidos pelo PSG, para investigar a exposição-resposta ao MA-1 sobre o desempenho neurocomportamental objetivo programado durante lapsos de tempo de trabalho, como medido pelo teste de desempenho contínuo computadorizado, e para avaliar a segurança e tolerabilidade do MA-1. Quarenta e cinco voluntários saudáveis, homens e mulheres com idade entre 18 a 50, foram inscritos neste estudo. Trinta e nove indivíduos foram randomizados. Os resultados deste estudo são apresentados abaixo.

O estudo foi designado para avaliar a segurança e eficácia de quatro doses orais de MA-1 (10 mg, 20 mg, 50 mg e 100 mg) em comparação com o placebo semelhante sobre o turno de fase circadiana, parâmetros do sono durante o episódio de sono principal, e prontidão suscetível. Após o consentimento informado por escrito ter sido assinado, os indivíduos que enfrentaram os critérios de inclusão/exclusão na triagem e linha de base foram conduzidos para um laboratório do sono com período de isolamento em que nenhuma dica de tempo estava disponível para os indivíduos. Durante as primeiras três noites, os indivíduos foram administrados com placebo 30 minutos antes da hora de dormir (11:00 PM) de uma maneira simplesmente cega. As avaliações de linha de base com relação aos parâmetros de eficácia foram medidas durante este período. Às 5:00 PM no dia 3, os indivíduos começaram um seguimento de pré-postura constante (CP) de 19 horas durante cujo tempo os indivíduos permaneceram sentados em uma posição semi-reclinada e amostras de sangue foram coletadas aproximadamente de hora em hora das 7:00 AM às 12:00 PM. O propósito do segmento pré-CP é o de fornecer uma medida de cada fase circadiana do indivíduo antes do início do segmento de turno noturno. No dia 4, os indivíduos foram randomizados para o tratamento de uma vez ao dia em um dos cinco grupos de tra-

tamento. Além disso, as rotinas de sono/vigília do indivíduo foram avançadas 5 horas, tal que os indivíduos eram requeridos de dormir de aproximadamente 6:00 PM a 2:00 AM. O tratamento foi administrado e a mudança de tempo foi mantida durante 3 dias. Os parâmetros de eficácia foram coletados durante este tempo. Para medir a fase circadiana no final do estudo, uma pós-CP de 24 horas foi conduzida imediatamente após o segmento de tratamento no dia 7. No decorrer do estudo, aproximadamente 500 ml de sangue foram retirados de cada indivíduo. A segurança foi avaliada em todo o estudo, na visita final do estudo (EOS) no dia 8, e na visita de acompanhamento. O número alvo de indivíduos para alistamento era 40, mas 45 foram realmente inscritos.

O tamanho das partículas do MA-1 utilizado neste estudo foi:

D10	D50	D90	D100
10 μm	115 μm	316 μm	631 μm

É em hipótese que para alcançar concentrações plasmáticas máximas com eficácia máxima de MA-1 deve coincidir com o momento em que os indivíduos vão para a cama. Visto que a concentração plasmática máxima (C_{max}) é alcançada em 0,5 a 1 hora após a administração oral^{4,5}, MA-1 foi administrado 30 minutos antes da hora de dormir. Um controle placebo foi usado para distinguir os efeitos do medicamento de outros componentes de tratamento na população de estudo durante um período de tratamento definido.

As doses orais selecionadas eram com base nos dados de segurança e eficácia obtidos dos ensaios pré-clínicos e clínicos de MA-1 anteriores. Modelos farmacológicos *in vitro* de fase-mudança aguda e crônica demonstraram atividade cronobiótica em doses variando de 1 a 5 mg/kg. A extrapolação destes dados para seres humanos sugere que os 0,14 a 0,71 mg/kg, ou 10 ou 50 mg em um indivíduo de 70 kg, devem eficazmente avançar o ciclo sono/vigília. Embora não opcionalmente designado avaliar o potencial de cronobiótica de MA-1, o ensaio clínico CN116-002 mediu os efeitos de MA-1 sobre o ciclo de sono/vigília circadiano. Os resultados deste estudo mostraram que 50 mg de MA-1 consistentemente mudou os ritmos

circadianos. As doses selecionadas para o estudo (10, 20, 50 e 100 mg) estavam dentro da faixa de dose esperada para a eficácia. A segurança das doses selecionadas para este estudo é apoiada por estudos clínicos anteriores. Nos ensaios clínicos de Fase I, uma dose oral única de 1 a 300 mg de MA-1 era segura e bem tolerada em indivíduos saudáveis. Adicionalmente, a segurança e a tolerabilidade de MA-1 em doses de até 150 mg foram demonstradas na administração diária durante 28 dias em indivíduos saudáveis e indivíduos idosos com insônia crônica. A dose mais elevada no estudo, 100 mg, está bem dentro da margem de segurança estabelecida em ambos os ensaios de dose ascendente única e múltiplas de Fase I e em um estudo de Fase II.

Para avaliar ciclos de sono/vigília circadianos no estudo, níveis plasmáticos de melatonina foram avaliados. O início da produção de melatonina, ou início de melatonina com luz obscura (DLMO), está associado ao início do sono. O DLMO é considerado um marcador padrão utilizado frequentemente para avaliar a fase⁴ 4 circadiana. Para avaliar os efeitos de MA-1 sobre os ciclos de sono/vigília, o DLMO foi monitorado em indivíduos antes e após o tratamento. Para este estudo, o DLMO foi definido como o momento quando a produção de melatonina alcança 25% do pico noturno (MEL25 % de aumento) da curva⁷ da fase de melatonina apropriada.

Pela razão da luz ter um efeito de confusão significativo sobre a liberação de melatonina, os níveis de luz no laboratório de sono foram cuidadosamente regulados. Os indivíduos foram expostos a uma intensidade luminosa de 25 lux, no ângulo de olhar fixo (intensidade luminosa máxima de 50 lux no ambiente) durante as parcelas de vigília do protocolo, exceto nas primeiras 6 horas do segmento de CP. Vinte e cinco lux no ângulo de olhar fixo foram escolhidos porque esta baixa intensidade reduz o efeito de fase-mudança da luz e também é consistente com a exposição de luz que muitos trabalhadores noturnos experimentam no trabalho. Indivíduos foram expostos a uma intensidade de luz menor do que 2 lux no ângulo de olhar fixo (intensidade máxima de 8 lux no ambiente) durante as primeiras 6 horas dos segmentos de CP. A produção de melatonina endógena, incluindo a concen-

tração plasmática inicial e máxima, é medida durante a parcela de CP do protocolo. Baixa intensidade luminosa foi selecionada para eliminar o efeito da luz sobre a secreção de melatonina endógena.

DLMO

5 O DLMO é um biomarcador do ciclo de sono/vigília circadiano. Um dos objetivos principais deste estudo foi investigar a exposição-resposta de MA-1 sobre o ciclo de sono/vigília como medido pelo DLMO. Para construir a curva de fase de melatonina, os níveis de melatonina plasmáticos (pg/ml) foram medidos uma vez a cada 30 minutos durante as primeiras 14
10 horas dos segmentos de CP e a cada hora para o resto dos segmentos de PC. A curva de fase de melatonina plena foi construída de modo que as concentrações máximas de melatonina podem ser definidas. Com base nas concentrações máximas de melatonina, DLMO, definido como 25 % do pico, foi determinado. Durante o tratamento duplo-cego (dias 4-6), os níveis plas-
15 máticos de melatonina foram medidos a cada 30 minutos a partir de 4:00 PM até 2:00 AM. Esta abertura de tempo foi estimada para conter o DLMO. Para determinar se qualquer dose de MA-1 induziria uma fase-mudança no ritmo circadiano, a diferença de tratamento entre DLMO sobre os dias de trata-
mento e a linha de base para o indivíduo tratado com MA-1 foi comparada em oposição a diferença entre DLMO sobre os dias de tratamento e a linha
20 de base para os indivíduos tratados com placebo.

Eficiência do Sono

Outro objetivo principal deste estudo foi investigar a resposta de exposição para o MA-1 em parâmetros de eficiência mediana do sono. A
25 eficiência de sono (tempo adormecido/tempo na cama * 100 %) foi medida utilizando polissonografia (PSG). Uma variedade de sensores foi aplicada aos indivíduos com grude ou fita através dos quais as ondas cerebrais, movimentos oculares, tônus muscular, movimentos corporais, frequência cardíaca e respiratória foram registrados. Os registros audiovisuais também foram
30 tomados. O registro de PSG foi feito durante os episódios de sono dos dias 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7 deste estudo (referido como noites 1-7). As eficiências de sono de indivíduos tratados com MA-1 foram comparadas com as eficiências

de sono de indivíduos tratados com placebo. Os dados de PSG nas noites 3 e 7 não foram analisados.

Parâmetros de Eficácia Secundária

Outros Parâmetros de Polissonografia

5 Os parâmetros de sono foram registrados durante todos os episódios de sono (11: 00 PM às 7:00 AM nas noites 1, 2 e 3, e 6:00 pm às 2:00 AM no Noites 4, 5, 6 e 7). A partir destes registros a latência do sono (latência de sono persistente) e a vigília após o início do sono (WASO) foram calculadas. A PSG nas noites 3 e 7 não foi analisada.

10 Análises de Eficácia

Variáveis da Eficácia Primária

Início de Melatonina com Luz Obscura

A melatonina máxima foi determinada a partir de um valor de melatonina do indivíduo como a média dos valores máximos obtidos sobre a
15 noite 3 e a noite 7; se a melatonina não foi experimentada em um destes dias (ou se existirem amostras inadequadas obtidas durante o período em que a melatonina chegará ao ponto máximo), a melatonina máxima foi o máximo para o outro dia. Para a análise primária, o limiar foi calculado como 25% de melatonina máxima (DLMO25 %). O DLMO foi calculado pela inter-
20 polação linear destes valores de melatonina e os pontos de tempo correspondentes.

As diferenças no DLMO25 % entre o dia final (Noites 4, 5 e 6) e a linha de base (noite 3) foram analisadas mediante a comparação aos pares de cada grupo de dose com o placebo utilizando uma análise unidirecio-
25 nal linear de modelo de variância (ANOVA) usando em SAS ® (SAS ® Institute, Cary, Carolina do Norte). As médias foram calculadas utilizando o método LS Means no SAS ®. Os desvios padrão foram calculados utilizando a função Statistical Summary no SAS ®. Outros testes estatísticos também foram apresentados em gráficos. Estes incluíram: regressão linear de res-
30 posta vs exposição (dose, AUC, ou Cmax), regressão não-paramétrica Kendall-tau, e regressão não-paramétrica Spearman.

Eficiência do Sono

Outro resultado primário de interesse foi a eficiência de sono (SE). A SE (%) foi definida como o tempo total adormecido dividido pelo tempo concedido como uma oportunidade para dormir em um período multiplicado por 100%. A SE sobre as parcelas da noite também foi analisada, incluindo as primeira e segunda metades da noite, e primeiro, segundo e terceiro finais da noite. O tempo deixado para o sono foi de 8 horas (480 minutos).

O efeito de tratamento (noites 4, 5 e 6) vs a linha de base (noite 2) fundamentou-se na diferença entre os valores de SE sobre estes dias. A eficiência de sono média total nas noites 4, 5 e 6 também foi calculada e comparada com a linha de base. Os mesmos dias de linha de base e de ponto final foram utilizados para as parcelas das análises de noite. As diferenças na SE entre o dia de ponto final e a linha de base foram analisadas mediante a comparação aos pares de cada grupo de dose com o placebo utilizando uma análise unidirecional linear de modelo de variância (ANOVA) no SAS ® (SAS ® Institute, Cary, Carolina do Norte). As médias foram calculadas utilizando o método LS Means no SAS ®. Os desvios padrão foram calculados usando a função no Statistical Summary no SAS ®. Outros testes estatísticos também foram apresentados em gráficos. Estes incluíram: regressão linear de resposta vs exposição (dose, AUC, ou Cmax), regressão não-paramétrica Kendall-tau, e regressão não-paramétrica Spearman.

Variável(is) de Eficácia Secundária

DLMO – Tempo de Dose Eficaz Inicial e mais Baixa

O tempo (dias) em que o avanço máximo no período circadiano ocorreu foi determinado por comparação DLMO 25% da linha de base e noites tratadas para todos os indivíduos, como descrito acima. Adicionalmente, a dose eficaz mais baixa também foi determinada mediante a comparação de DLMO 25% em relação a linha de base e noites tratadas como descrito acima. A primeira dose com um valor de p estatisticamente significativo na ANOVA com contraste aos pares foi considerada a dose eficaz mais baixa.

Sono e Resultados com base em PSG

A latência de sono (latência ao sono e vigília persistentes após o

início do sono (WASO) foi medida pela PSG nas Noites 1, 2, 4, 5 e 6.

As diferenças nestes parâmetros de sono entre o dia de ponto final e a linha de base foram analisadas mediante a comparação aos pares de cada grupo de dose com o placebo utilizando uma análise unidirecional linear de modelo de variância (ANOVA) no SAS ® (SAS ® Institute, Cary, Carolina do Norte). As médias foram calculadas utilizando o método LS Means no SAS ®. Os desvios-padrão foram calculados usando a função de Statistical Summary no SAS ®. Outros testes estatísticos também foram apresentados em gráficos. Estes incluíram: regressão linear de resposta vs exposição (dose, AUC, ou Cmax), regressão não-paramétrica Kendall-tau, e regressão não-paramétrica Spearman.

Resultados de Eficácia Pimária

11.1.1.1 Mudança do Início de Melatonina com Luz Obscura

Neste estudo, Início de Melatonina com Luz Obscura_{25%, LOQS} (DLMO_{25%, LOQS}) foi definido como o momento em que a produção de melatonina atingiu 25 % da concentração máxima de melatonina (MEL_{max}) e as amostras abaixo do limite de quantificação (LOQ) do ensaio de melatonina foram atribuídas 5 pg/ml. LOQ5 representa metade do nível mais baixo da quantificação do ensaio (10 pg/ml) e é um valor mais provável para a estimativa com relação as amostras abaixo do limite de quantificação do que a atribuição de um valor de zero.

MA-1, quando comparado ao placebo, foi capaz de induzir uma mudança na frente em DLMO_{25%, LOQS} na primeira noite de tratamento (noite 4), quando comparado com o valor basal DLMO_{25%, LOQS} (noite 3), em uma maneira dependente da dose (Tabela 11.1.1).

Tabela 11.1.1 Mudança em DLMO_{25%, LOQ5} entre a noite 4 e a noite 3 por Dose *

DLMO _{25%} LOQ5	Grupo de dose				
	Placebo	10 mg	20 mg	50 mg	100mg
mudança em – horas	N=6	N=8	N=7	N=4	N=5

-0.48±

0.18

-2.74 ±
1.95

0.84

-1.14

-0.50

(0.0276)

*Valores para a mudança em DLMO (média ± DP) são apresentados para cada grupo de dose mostrando a evidência de um efeito estatisticamente significativo. O valor de p (entre parênteses) compara esta dose de grupo com o placebo utilizando ANOVA com contrastes.

5 Mudança na Eficiência do Sono

A capacidade de MA-1 em corrigir as perturbações no sono provocadas por um avanço de fase foi investigada mediante a comparação da mudança nas eficiências de sono de indivíduos tratados com MA-1 após um avanço de fase em oposição a mudança nas eficiências do sono com placebo após um avanço de fase. A eficiência do sono (tempo adormecido/oportunidade de dormir * 100 %) foi avaliada objetivamente por registros de polissonografia durante a noite. O registro de Polissonografia da linha de base (noite 1 e 2) e das noites de tratamento 4, 5 e 6 foi analisado por este estudo.

15 Eficiência Total do Sono Noturno

O MA-1 foi capaz de minimizar as perturbações na eficiência total do sono noturno entre a noite 4 e a noite 2 em uma maneira relacionada com a dose. (Tabela 11.1.2).

20 Tabela 11.1.2 Mudança na Eficiência de Sono entre a noite 4 e a noite 2 por Dose*

Dose	mudança média ± SD na eficiência do sono	
	noite total (% de pontos)	2ª terça parte da noite (% de pontos)
Placebo (N=7) ¹	-20.27 ± 18.72	-34.92 ± 38.23
MA-1 10 mg (N=8) ²	-7.77	-12.64 ± 13.83 (0.0303)
MA-1	-6.68	-5.11 ± 12.78

20 mg (N=8) MA-1		(0.0048)
50 mg (N=7) MA-1	-5.87 ± 9.89 (0.0487)	-2.10 ± 4.14 (0.0028)
100 mg (N=7) MA-1	-2.02 ± 4.94 (0.0141)	-2.30 ± 5.72 (0.0030)

*Os valores para a mudança na eficiência do sono durante a noite toda (média ± DP) são apresentados para cada grupo de dose mostrando a evidência de um efeito estatisticamente significativo. O valor de p (entre parênteses) compara este grupo de dose com o placebo utilizando ANOVA com contrastes.

Eficiência do sono em Partes da noite

A eficiência do sono também foi comparada em partes da noite mediante a divisão da noite total em terças partes. O MA-1 melhorou a eficiência do sono na terça parte média da noite em uma maneira relacionada com a dose. (Tabela 11.1.2).

11.1.2 Resultados de Eficácia Secundários

11.1.2.1 Mudança de DLMO – Tempo para o início e Dose Eficaz Mais Baixa

Como detalhado na secção 11.1.1.1, o MA-1, quando comparado com o placebo, foi capaz de induzir uma mudança adiantada em DLMO_{25%}, LOQS na primeira noite de tratamento (noite 4), quando comparado com o valor basal (noite 3) em uma maneira dependente da dose (Tabela 11.1.1, Figura 11.1.1). Embora a análise não-paramétrica claramente indique uma resposta de dose global, a dose de 100 mg de MA-1 é considerada a dose eficaz mais baixa para a mudança de DLMO, visto que foi a primeira dose com um valor de p estatisticamente significativo na ANOVA com contrastes.

11.1.2.2 Outros Parâmetros do Sono

Além da eficiência do sono, a exposição-resposta de MA-1 na latência do sono, manutenção do sono, e arquitetura do sono foi examinada.

Latência do Sono

MA-1, quando comparado com o placebo, foi capaz de reduzir a

latência do sono persistente (LPS) sobre a primeira noite de tratamento (noite 4), quando comparado com o valor basal (noite 2) (Tabela 11.1.3).

Tabela 11.1.3 Mudança na Latência do Sono entre a noite 4 e a noite 2 por dose*

Dose	Latência do Sono Persistente
Placebo (N=8)	15.13 ± 21.25
MA-1	-8.25 ± 16.34
10 mg (N=8)	(0.0034)
MA-1	5.00
20 mg (N=8)	
MA-1	-3.71 ± 10.97
50 mg (N=7)	(0.0193)
MA-1	-4.17 ± 6.93
100 mg (N=6)	(0.0214)

- 5 *Os valores para a mudança na latência do sono (média ± SD) são apresentados para cada grupo de dose mostrando evidência de um efeito estatisticamente significativo. O valor P (entre parênteses) compara este grupo de dose com o placebo utilizando ANOVA com contrastes.

Manutenção do Sono

- 10 Tabela 11.1.4 Mudança na Manutenção do Sono entre a noite 4 e a noite 2 por dose*

Dose	WASO (Min)	WASO (% de pontos)
Placebo	77.00 ± 91.01	17.22 ± 19.69
MA-1 10 mg (N=8)	40.56	8.37
MA-1 20 mg (N=8)	31.19	6.91
MA-1 50 mg (N=7)	31.21	6.61
MA-1 100 mg (N=7)	8.50 ± 20.39 (0.0452)	1.85 ± 4.29 (0.0391)

- 15 *Os valores para a mudança na manutenção do sono (média ± SD) são apresentados para cada grupo de dose mostrando evidência de um efeito estatisticamente significativo. O valor P (entre parênteses) compara este grupo de dose com o placebo utilizando ANOVA com contrastes.

Despertar após o início do sono (WASO) foi calculado tanto como uma unidade de tempo (número de minutos que um sujeito ficou acorda-

do depois de cair no sono persistente) quanto como uma fração (fração de tempo que o indivíduo ficou acordado na estrutura de tempo do sono persistente com luzes acesas). O significado estatístico foi alcançado quando a dose de 100 mg de MA-1 foi comparada com placebo em WASO tanto como uma unidade de tempo quanto como uma fração (Tabela 11.1.4). Embora a resposta de dose como medida pela análise não-paramétrica não tenha sido estatisticamente significativa, a análise de regressão linear de mudança em WASO em cada dose testada demonstra que a dose de 100 mg de MA-1 foi capaz de minimizar as perturbações na vigília após o início do sono entre o dia 4 e o dia 2 na maioria dos indivíduos nesta subdivisão de tratamento.

Arquitetura do Sono e Polaridade REM

O MA-1 não alterou a porcentagem de tempo em cada estágio do sono entre a noite 4 e a noite 2.

Na noite 4, o MA-1 foi capaz de minimizar as perturbações na polaridade REM causadas por uma avanço de fase mediante o aumento do número de episódios de REM durante a terça parte final da noite. Depois de 4 horas na noite 4, houve menor episódios cumulativos de REM com placebo em comparação com as doses maiores de MA-1. Esta interrupção na polaridade REM não foi observada na noite 2.

Análises adicionais avaliaram os períodos REM cumulativos durante as terças partes da noite. O MA-1 foi capaz de induzir um aumento relacionado com a dose no número de episódios de REM durante a terça parte final da noite consistente com a preservação da arquitetura do sono REM da noite 2 antes do avanço de fase.

Exemplo 2

Um estudo de múltiplos centros, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, de grupo paralelo foi conduzido para investigar a eficácia e a segurança de doses orais únicas VEC-162 (20, 50 e 100 mg) e placebo em paralelo com homens e mulheres saudáveis com insônia transitória induzida. Aproximadamente quatrocentos indivíduos foram randomizados em aproximadamente uma relação de 1:1:1:1 para os grupos de tratamento.

Em geral, um período de triagem começa de 14 a 35 dias antes

do início do período de avaliação, que foi o dia 1. Antes do dia 1, os indivíduos foram solicitados para aumentarem o seu tempo de sono para 9 horas por noite. Medicamento, ou placebo, foi administrado na noite 1, aproximadamente 0,5 hora antes das luzes apagarem.

5 A variável de eficácia primária foi LPS. A LPS é definida como a duração do tempo decorrido entre as luzes apagadas e o início do sono persistente. Neste ensaio, o sono persistente é definido como o momento em que os 10 minutos de sono ininterrupto já começaram. O sono foi determinado na base de polissonografia (PSG).

10 Os parâmetros de eficácia secundários incluíram o seguinte:
Vigília Após o Início do Sono (WASO): WASO é definida como o tempo gasto acordado entre o início do sono e as luzes acessas durante a noite 1, determinado por PSG.

Latência para não Despertar (LNA): a LNA é definida como o número de minutos para alcançar qualquer estágio de sono.

15 Tempo de Sono Total (TST): o TST é definido como o número de minutos gasto adormecido durante todo o tempo na cama.

O tamanho de partículas do MA-1 utilizado neste estudo foi:

	D10	D50	D90	D100
20	5 μm	25 μm	72 μm	316 μm

Os resultados ilustrativos incluíram o que segue.

• Latência ao Sono Persistente (LPS): Melhora comparada com o placebo de 21,5 ($p < 0,001$), 26,3 ($p < 0,001$) e 22,8 ($p < 0,001$) minutos em 20, 50 e 100 mg, respectivamente.

25 • Latência de Não-Acordada (LNA): Melhora comparada com o placebo de 11,1 ($p < 0,006$), 14,3 ($p < 0,001$) e 12,3 ($p < 0,002$) minutos em 20, 50 e 100 mg, respectivamente.

• Vigília Após o Início do Sono (WASO): Melhora comparada com o placebo de 24,2 ($p < 0,02$), 33,7 ($p = 0,001$) e 17,5 ($p = 0,081$) minutos em 20, 50 e 100 mg, respectivamente.

30 • Tempo de Sono Total (TST): Melhora comparada com o placebo de 33,7 ($p < 0,002$), 47,9 ($p < 0,001$) e 29,6 ($p < 0,005$) minutos em 20, 50

e 100 mg, respectivamente.

O teste também demonstrou que o VEC-162 foi bem tolerado em todas as doses.

Várias conclusões podem ser tiradas a partir dos Exemplos 1 e

5 2. Estes incluem, mas não são necessariamente limitados aos que seguem.

- MA-1 foi bem tolerado em doses de 10, 20, 50 e 100 mg.

- MA-1, quando comparado com o placebo, induziu uma mudança adiantada em $DLMO_{25\%, LOQS}$ na primeira noite de tratamento em uma maneira dependente da dose.

10 • MA-1 minimizou as perturbações na eficiência do sono (noite total e terça parte mediana da noite), causadas por um avanço de fase.

- MA-1 minimizou as perturbações na polaridade REM causadas por um avanço de fase mediante a um aumento no número de episódios de REM durante a terça parte final da noite.

15 • MA-1 minimizou as perturbações na vigília após o início do sono (WASO), provocadas por um avanço de fase.

- MA-1 melhorou a latência do sono que foi aumentada pelo avanço de fase.

20 • Os valores C_{max} aumentaram em uma maneira aproximadamente proporcional à dose. AUC aumentou aproximadamente proporcional à dose.

- Os níveis de exposição não foram afetados pela idade, peso, altura, sexo, creatinina, ou níveis da linha de base de ALT.

25 • 50 mg foi mais eficaz do que 100 mg a despeito de ambas as doses sendo bem toleradas, indicando que uma dose oral única de cerca de 50 mg é preferível a uma dose oral de 100 mg.

- 20 mg foi comparável ou superior a 100 mg em eficácia a despeito de 100 mg ser bem tolerado, indicando que uma dose oral única de cerca de 20 mg é preferível a uma dose oral de cerca de 100 mg.

30 • Uma dose oral de cerca de 20 a cerca de 50 mg é eficaz no tratamento de distúrbios do sono.

- Uma dose oral de cerca de 20 a cerca de 50 mg é eficaz no

tratamento de distúrbios do sono quando administrada cerca de 1/2 hora antes do momento do sono.

5 A invenção também inclui um método de mercadologia de MA-1 que compreende a divulgação aos médicos ou aos pacientes de qualquer uma ou mais das conclusões anteriores.

10 A descrição precedente dos vários aspectos da invenção foi apresentada para propósitos de ilustração e descrição. Não é destinada a ser exaustiva ou para limitar a invenção na forma exata divulgada, e as alterações e variações são possíveis. Tais alterações e variações que se destinam a serem incluídas dentro do escopo da invenção como definido pelas reivindicações acompanhantes.

REIVINDICAÇÕES

1. Método, de administração de MA-1 a um ser humano com sua necessidade, que compreende a administração oral de MA-1 ao indivíduo em uma quantidade de cerca de 10 mg a cerca de 100 mg por dia.

5 2. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que MA-1 é administrado em uma dose diária de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 1,5 mg/kg.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que a dose é de cerca de 10 mg a cerca 50 mg.

10 4. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que a dose é de cerca de 20 mg a cerca de 50 mg.

5. Método, de acordo com a reivindicação 1, 2, 3 ou 4, em que o MA-1 está sendo administrado para tratar ou prevenir um distúrbio do ritmo circadiano ou um distúrbio do sono.

15 6. Método, de acordo com a reivindicação 1, 2, 3, 4 ou 5, em que a condição sendo tratada ou prevenida é acordar após o início do sono e o MA-1 é administrado por via oral em uma dose de cerca de 20 a cerca de 50 mg por dia.

20 7. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o MA-1 é administrado em ou dentro de cerca de 2 horas antes da hora de dormir.

8. Método, de acordo com a reivindicação 7, em que o MA-1 é administrado em cerca de 0,5 hora antes da hora de dormir.

25 9. Método, de acordo com a reivindicação 1, 2, 3, 4, 5, 7 ou 8, em que o MA-1 é administrado por via oral em uma dose de cerca de 20 mg/dia ou cerca de 50 mg/dia.

30 10. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que a condição sendo tratada ou prevenida é a latência do sono longa e o MA-1 é administrado por via oral em uma dose de cerca de 10 mg/dia.

11. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que a condição sendo tratada ou prevenida é a latência do

sono longa e o MA-1 é administrado por via oral em uma dose de cerca de 20 mg/dia.

12. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que a condição sendo tratada ou prevenida é a latência do sono longa e o MA-1 é administrado por via oral em uma dose de cerca de 50 mg/dia.

13. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o MA-1 é administrado por via oral em uma dose de 100 mg/dia.

14. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que a D 50 do MA-1 é menor do que cerca de 100 μm .

15. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que a D 50 do MA-1 é de cerca de 20 μm a cerca de 50 μm .

16. Uso de MA-1 para o tratamento de um distúrbio do ritmo circadiano ou um distúrbio do sono mediante a administração interna a um paciente que sofre tal distúrbio MA-1, como definido no método de qualquer uma das reivindicações precedentes.

17. Uso da MA-1 para a preparação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio do ritmo circadiano ou um distúrbio do sono mediante a administração interna a um paciente que sofre de tal distúrbio MA-1, como definido no método de qualquer uma das reivindicações precedentes.

RESUMO

Patente de Invenção: **"TRATAMENTO DO AGONISTA DE MELATONINA"**.

A presente invenção refere-se a métodos de administração de (1R-trans)-N-[[2-(2,3-diidro-4-benzofuranil)ciclopropil]metil]propanamida co-
5 mo um agonista do receptor de melatonina a um ser humano para tratar ou prevenir um distúrbio do ritmo circadiano ou distúrbio do sono.