



(12)

## CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2010 01304**

(22) Data de depozit: **09.12.2010**

(41) Data publicării cererii:  
**30.08.2012** BOPI nr. 8/2012

(71) Solicitant:  
• UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI  
FARMACIE "CAROL DAVILA" DIN  
BUCUREȘTI, STR.DIONISIE LUPU NR.37,  
SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:  
• VOICU VICTOR, STR.ION NECULCE  
NR.70, SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO;

• RĂDULESCU FLAVIAN ȘTEFAN,  
STR. ANASTASIE PANU NR.23, BL.D6,  
SC.2, AP.61, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B,  
RO;

• MIRON DALIA SIMONA,  
STR. ANASTASIE PANU NR.23, BL.D6,  
SC.2, AP.61,  
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO;

• DRĂGHICI CONSTANTIN, BD.TIMIȘOARA  
NR.49, BL.CC6, SC.A, ET.2, AP.7,  
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO

(54) **UTILIZAREA N-OXIDULUI RISPERIDONEI CA  
PROMEDICAMENT, ÎN TRATAMENTUL ORAL,  
PARENTERAL, INTRARECTAL SAU TRANSDERMIC CU  
RISPERIDONĂ**

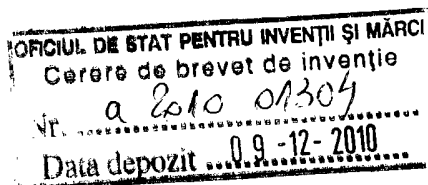
### (57) Rezumat:

Invenția se referă la utilizarea N-oxidului risperidonei ca promedicament în tratamentul antipsihotic. Utilizarea de tip N-oxid ca promedicament generează o conversie lentă la entitatea activă, risperidonă, simultan cu un timp de remanență *in vivo* crescut, cu expunere con-

stantă la nivel central și reducerea variabilității interindividuale, generată de polimorfismul genetic al enzimei de metabolizare.

Revendicări: 1



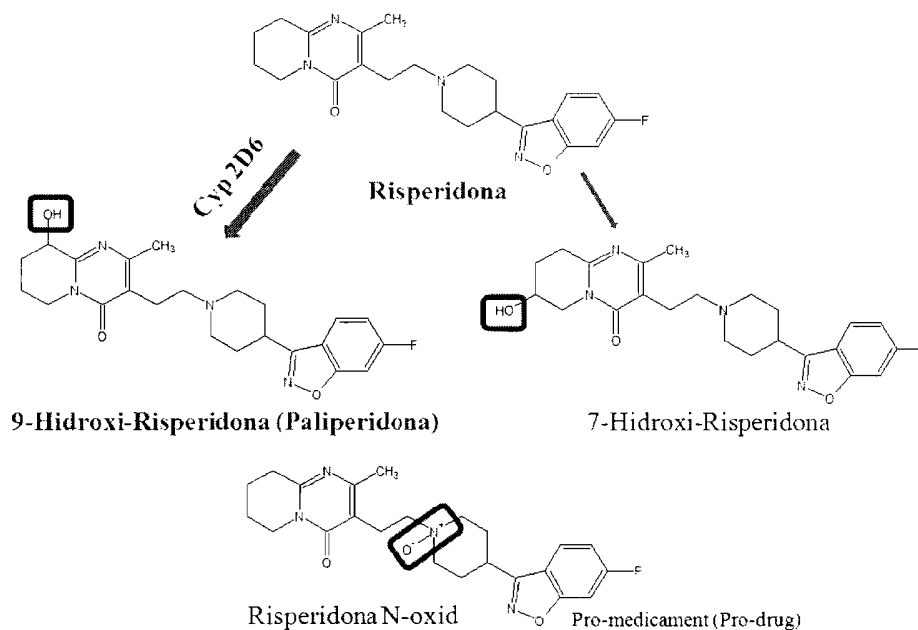


## **Utilizarea N-oxidului risperidonei ca pro-medicament în tratamentul oral, parenteral, intrarectal sau transdermic cu risperidonă**

Invenția se referă la utilizarea N-oxidului risperidonei ca pro-medicament (pro-drug) în tratamentul oral, parenteral, intrarectal sau transdermic cu risperidonă, cu reducerea consecutivă a variabilității de expunere a pacienților aflați sub tratament cu acest agent antipsihotic atipic. Administrarea sub formă de prodrug reduce bioconversia metabolică a risperidonei la metabolitul 9-hidroxilat, corelat cu apariția mai frecventă a reacțiilor adverse de tip hiperprolactinemic. Prin caracteristicile fizico-chimice, în special prin profilul de absorbție și distribuție dominate de solubilitatea mai accentuată în mediile biologice cu componentă apoasă semnificativă, structura de tip N-oxid poate genera o conversie lentă la entitatea activă, risperidonă. Astfel, poate fi obținut un timp de remanență in-vivo crescut, cu o expunere constantă la nivel central și reducerea variabilității interindividuale generată de polimorfismul genetic al enzimei de metabolizare.

Risperidona (Ris) rămâne un agent antipsihotic atipic de referință în abordarea terapeutică a simptomelor pozitive, negative și cognitive ale schizofreniei [Voicu VA. și col., Acta Endocrinologica (Buc) 2010,6(2):265-285], prin afinitatea crescută pentru receptorii dopaminergici D2 și serotoninergici 5HT2A. Profilul său farmacocinetic este dominat de polimorfismul genetic al enzimei de metabolizare Citocrom P450 2D6, care mediază conversia metabolică la compusul 9-hidroxilat (9HO-Ris). Deși din punct de vedere al activității farmacodinamice, atât medicamentul parinte, cât și metabolitul său sunt considerați similari, echiactivitatea celor două entități farmacologice este controversată. Din punct de vedere fizico-chimic, hidroxilarea se traduce într-o creștere a hidrofilicității, care modifică profund procesele de distribuție in-vivo. Astfel, permeabilitatea prin membranele biologice de natură fosfo-lipidică este redusă.

În ceea ce privește bioconversia metabolică a risperidonei, se remarcă profilul de cooperativitate între două sisteme enzimactice majore, citocromul P450 2D6 (Cyp2D6), cu o capacitate redusă și mare specificitate de substrat, respectiv Cyp 3A4/5, cu specificitate redusă (determinată de situsul metabolic mare, hidrofob și eficacitate mare de metabolizare, fiind din punct de vedere cantitativ sistemul metabolic majoritar).



**Figura 1.** Căile de metabolizare ale risperidonei și structura de tip N-oxid

Raportul metabolic (RM) exprimat fie în termeni de expunere maximă (C<sub>max</sub>), fie ca raport al ariilor de sub curbă, indicator al expunerii globale, reflectă statusul funcțional al sistemului Cyp2D6: subunitar în cazul metabolizorilor extensivi (fenotip EM-extensive metabolizers), supraunitar în cazul metabolizorilor lenți (fenotip PM-poor metabolizers; raport inversat prin deficitul calitativ și/sau cantitativ de expresie a enzimei) și tinzând către zero în cazul metabolizorilor ultra-rapizi (fenotip UM-ultrarapid metabolizers) [de Leon și colab., Psychosomatics 2008;49:258-270; de Leon și colab., Psychosomatics 2008;49: 347-361].

Deși îndelung discutată, relevanța clinică a valorii raportului metabolic, în special legată de variabilitate inter-individuală a răspunsului terapeutic este încă un subiect controversat. Pe de-o parte, se consideră că polimorfismul genetic al Cyp2D6 nu induce consecințe semnificative în planul răspunsului terapeutic [Huang ML. și colab., Clin.Pharmacol.Ther. 1993;54:257-268; Scordo MG. și colab., Psychopharmacology (Berl) 1999;147:300-305]. Pe de altă parte, profilul de siguranță pare a fi marcat de reacții adverse cu incidența și intensitate crescute, corelație semnalată și în cazul altor antipsihotice care suferă conversii metabolice similare [Bork JA. și colab., J.Clin.Psychiatry 1999;60:469-476; de Leon J. și colab., J.Clin.Psychiatry 2005;66:15-27]. De remarcă faptul că grupul nostru a raportat reacții adverse tipice de tip disonic în cazul unui metabolizor ultra-rapid [Voicu și colab., Rev.Med.Farm.Targu-Mures 2007;53:265-270]. Astfel, excluderea din planul corelațiilor farmacocinetic-farmacodinamic nu reprezintă o abordare prudentă, din punct de vedere al siguranței și eficacității tratamentului cu Ris.

Conceptul lipsei de semnificație clinică a polimorfismului enzimei de metabolizare este bazat pe echiactivitatea medicamentului părinte și a metabolitului său activ [Megens AA. și colab., Psychopharmacology (Berl) 1994;114:9-23; Van Beijsterveldt LE. și colab., Psychopharmacology (Berl) 1994;114:53-62]. Totuși, există dovezi experimentale care asociază concentrațiile crescute de 9-HO-Ris, pe fondul unei activități metabolice crescute a Cyp2D6, atât cu incidența crescută a reacțiilor adverse, cât și cu lipsa de eficacitate [Lane HY. și colab., J.Clin.Psychiatry 2000;61:209-214]. Este pusă în evidență în special o relație între concentrațiile la echilibru ale celor două entități considerate echiactive și statul funcțional al Cyp2D6.

**Tabelul 1.** Frecvența alelelor Cyp2D6 la nivelul diferitelor grupuri etnice

| Alele Cyp2D6 | Activitate | Frecvența alelelor* (%) |                 |          |
|--------------|------------|-------------------------|-----------------|----------|
|              |            | Caucazieni              | Negrii africani | Asiatici |
| *1           | Normală    | 33–40                   | 28–50           | 23–42    |
| *1 × 2       | Crescută   | 0.2–0.5                 | 3.3             | 0.5      |
| *2           | Normal     | 22–34                   | 11–44           | 9–20     |
| *2 × 2       | Crescută   | 0.7–1.6                 | 1.6–2.5         | 0–1      |
| *4           | Absentă    | 12–23                   | 1.2–7           | 0–2.8    |
| *5           | Absentă    | 1.6–7.3                 | 0.6–6.1         | 4.5–6.1  |
| *10          | Redusă     | 1.9–8                   | 3.1–8.6         | 38–70    |
| *17          | Redusă     | 0.1–0.3                 | 9–34            | 0.5      |
| *41          | Redusă     | 8 **                    | 14.9***         | 2.6 **** |

\*-Ingelman-Sundberg M. și colab., Pharmacol.Ther. 2007;116:496–526.

\*\* - Raimundo S. și colab., Clin.Pharmacol.Ther. 2004;76:128–138.

\*\*\*- Cai WM. și colab., Pharmacogenomics J. 2006;6:343–350.

\*\*\*\*- Ikenaga Y. și colab., Drug Metab.Pharmacokinet.2005;20:113–116.

Prin analiza frecvenței fenotipurilor extreme și considerarea variabilității corelate de expunerea la diverși agenți terapeutici și metabolizilor lor, în special cei activi, rezultă că aproximativ 50 de milioane de europeni nu primesc tratamentul personalizat necesar atingerii scopului terapeutic, consecințele fiind ușor previzibile (absența răspunsului terapeutic și/sau apariția de reacții adverse) [Kalow W., Pharmacol.Rev. 1997;49:369-379; Pirmohamed M. și Park BK., Trends Pharmacol. Sci. 2001;22:298-305; Roden DM. și George AL.Jr., Nat.Rev.Drug Discov. 2002;1:37-44].

Introducerea paliperidonei ca nouă entitate terapeutică a generat inevitabil o serie de întrebări, legate în special de activitatea similară Ris, asumată de unii cercetători, fie și prin prisma caracterului hidrofil mai accentuat și a consecințelor asupra diferențelor cinetice ale proceselor de penetrare la nivel central, pentru cele două entități. Totodată, se remarcă natura formulărilor farmaceutice utilizate pentru condiționarea și administrarea paliperidonei (forme farmaceutice solide orale cu cedare controlată, suspensii sau nano-suspensii injectabile [Vermuelen AMC. și Wouters

AJ, brevet WO2009080651A1; Fracois Mark KJ. și Dries Willy MAC., brevet US6555544; Yam NV. și colab., brevet WO2004010981A1]. Scăderea în planul permeabilității, pe fondul creșterii ariei suprafeței polare și a alterării valorilor altor descriptori moleculari cu relevanță privind absorbția și distribuția in-vivo induse de hidroxilare, determină creșterea dozei administrate, comparativ cu Ris, și retardarea cedării, chiar dacă, ca argument farmaceutic și clinic, este invocată complianța superioară prin reducerea frecvenței de administrare.

Complianța superioară este însă contrabalansată de menținerea unei variabilități biologice considerabile, manifestată nu doar la nivelul rezultatului terapeutic, dar și în plan farmacocinetic (de exemplu, dependența majoră de locul injectării [Vermuelen AMC. și Wouters AJ, brevet WO2009080651A1]), deși dependența de polimorfismul genetic este anulată, cel puțin din punct de vedere teoretic.

În contextul unei analize comparative a interacțiunii cu bariere biologice specializate, de tipul barierei hemato-encefalice, trebuie menționată scăderea de 5 ori a raportului între concentrațiile la nivel cerebral și cele determinate în plasma pentru metabolit, comparativ cu medicamentul părinte. Valoarea logBB, definit ca logaritm al acestui raport și considerat ca indicator major al expunerii la nivel central, pentru un anumit xenobiotic, este de -0.02 pentru Ris și -0.67, pentru 9-HO-Ris [Arakawa R. și colab., Psychopharmacology (Berl) 2008;197:229-235; Aravagiri M. și colab., Psychopharmacology (Berl) 1998;39:356-363; Kelder J. și colab., Pharm.Res. 1999;16:1514-1519; Olsen CK. și colab., Eur.J.Pharmacol. 2008;584:318-327; Zhang Zhang L. și colab., Pharm.Res. 2008;25:1902-1914].

Diferența farmacocinetică între cele două entități poate fi explicată și prin creșterea ariei suprafeței polare (PSA, polar surface area) prin hidroxilare, de la 57 and 74 Å<sup>2</sup>. Dacă din punct de vedere al absorbției la nivel gastro-intestinal, valoarea PSA este limitată la 120 Å<sup>2</sup>, penetrarea prin bariera hemato-encefalică prezintă o valoare limită de 60-70 Å<sup>2</sup>, ceea ce susține ideea restricționării accesului 9-HO-Ris la nivel central, prin polaritate.

Deasemenea, un parametru deosebit de important în cadrul procesului de transfer prin difuzie pasivă la nivelul barierei hemato-encefalice este reprezentat de fracția liberă, nelegată de proteine. Compensarea unei lipofilicități reduse este realizată în unele cazuri de substanțe psihotrope prin creșterea fracției libere, disponibile pentru partiția biologică, prin creșterea dozelor (având consecințe severe în plan farmacotoxicologic [van De Waterbeemd H. și colab., J.Comput.Aided Mol.Des. 2001;15:273-286.]).

Analiza parametrilor farmacodinamici relevă afinitatea mai redusă pentru receptorii serotoninergici 5HT<sub>2A</sub> și dopaminergici D<sub>2</sub> pentru paliperidonă [Pardridge WM., Pharm.Res. 2007;24:1729-1732; Seeman P., Am.J.Psychiatry 2005;162:1984-1985]. Deosebit de semnificativă este și variația timpului de disociere la nivelul receptorilor dopaminergici D<sub>2</sub>, de 27 minute pentru Ris, comparativ cu 1 minut pentru metabolitul său hidroxilat, ceea ce pune sub semnul întrebării chiar și echivalența lor farmacodinamică [Seeman P., Am.J.Psychiatry 2005;162:1984-1985].

**Tabelul 2.** Caracteristici farmacocinetice și farmacodinamice ale Ris și 9-HO-Ris, cu relevanță terapeutică

| 1.   | Caracteristici farmacocinetice                                                                          | Ris                                         | 9-HO-Ris      |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------|
| 1.1  | Concentrațiile la echilibru                                                                             | Reduse                                      | ≈ 22 mai mari |
| 1.2  | Profil de distribuție (raport plasma/creier)                                                            | 6.7                                         | 32.9          |
| 1.3  | LogBB, log(conc.creier/conc.sange) la echilibru                                                         | 0.22                                        | 0.04          |
| 1.4  | LogBB, log(conc.creier/conc.sange) la echilibru                                                         | -0.02                                       | -0.67         |
| 1.5  | Coeficient de partiție (LogP), penetrabilitate                                                          | 2.7                                         | 1.7           |
| 1.6  | Distribuția cerebrală                                                                                   | Inegală, superioară în cazul Ris            |               |
| 1.7  | Timp mediu de rezidență în cortexul frontal și striat(h)                                                | 4-6                                         | 12            |
| 1.8  | Legarea de proteine                                                                                     | 90%                                         | 77%           |
| 1.9  | Raportul expunerii globale (ASC pentru fiecare entitate)                                                | Dependent de statusul funcțional al Cyp 2D6 |               |
| 1.10 | Afinitatea pentru transportorii de eflux                                                                | Substrat, Inhibitor                         | Substrat      |
| 1.11 | Timp de înjumătățire, t <sub>1/2</sub> (plasmă) (h)                                                     | 3-4<br>(20 pentru PM)                       | 20-22         |
| 1.12 | Timp de atingere a concentrațiilor de echilibru (zile)                                                  | 5                                           | -             |
| 1.13 | Clearance (ml/min/kg)                                                                                   | 5 ± 1                                       | -             |
| 1.14 | Volum de distribuție (l)                                                                                | 201.15                                      | 282.16        |
| 2.   | Caracteristici farmacodinamice                                                                          | Ris                                         | 9-HO-Ris      |
| 2.1  | Afinitatea pentru receptorii 5HT <sub>2A</sub> (K <sub>i</sub> , nM)                                    | 0.16                                        | 0.25          |
| 2.2  | Afinitatea pentru receptorii D <sub>2</sub> (K <sub>i</sub> , nM)                                       | 3.3<br>4.9                                  | 4<br>9.4      |
| 2.3  | Viteza de disociere (off-rate) la nivelul receptorilor dopaminergici D <sub>2</sub> umani clonați (min) | 27                                          | 1             |
| 2.4  | Raportul ocupanței receptorilor 5HT <sub>2A</sub> /D <sub>2</sub>                                       | 0.05                                        | 0.06          |

Din punct de vedere al profilului de siguranță, toate antipsihoticele tipice produc efecte hiperprolactinemice, relevante după câteva ore de la inițierea tratamentului (de exemplu, creșterea nivelului de prolactină cu un factor de 10 [Wieck A. și Haddad PM., Br.J.Psychiatry 2003;182:199-204.]). De remarcat faptul că recuperarea nivelului inițial pentru acest parametru biochimic de siguranță se realizează, după întreruperea tratamentului, într-un interval de timp dependent și de timpul de înjumătățire al agentului antipsihotic. Intensitatea efectelor de tip

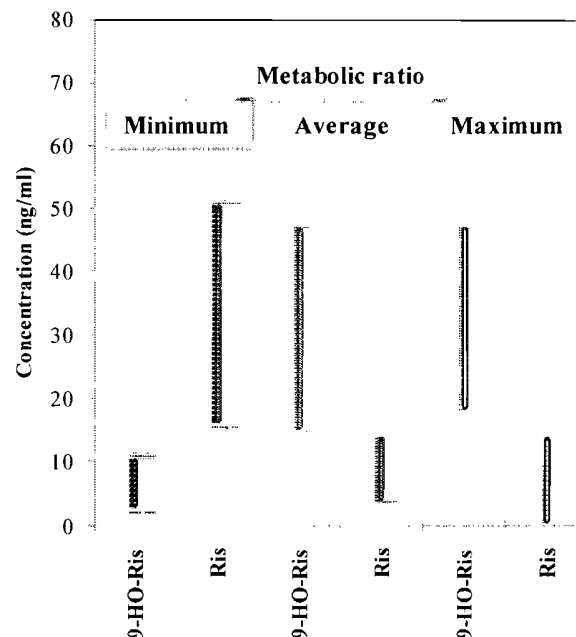
hiperprolactinemic este mai redusă și temporară, în cazul antipsihoticelor atipice, remarcându-se din acest punct de vedere risperidona, paliperidona și amisulpridul.

Trebuie menționat un aspect deosebit de important din punct de vedere al proceselor de distribuție, și anume acțiunea unor xenobiotice la nivelul glandei pituitare, chiar în lipsa unei penetrări prin bariera hemato-encefalică. Un exemplu în acest sens este reprezentat de domperidona, care induce hiperprolactinemie neînsoțită de efecte la nivel central [Turrone P. și colab., Am.J.Psychiatry 2002;159:133-135].

În acest sens, datele de literatură susțin corelarea nivelelor de prolactină cu concentrațiile de 9-HO-Ris, fără evidențierea unei relații directe cu expunerea la medicamentul părinte [Knegtering R. și colab., Am.J.Psychiatry 2005;162:1010-1012; Melkersson KI, Hum.Psychopharmacol. 2006;21:529-532]. Unele rapoarte sugerează un profil dependent de doză pentru incidența și intensitatea efectelor extrapiramidale și a hiperprolactinemiei [Citrome L., Int.J.Clin.Pract. 2007;61:653-662]. Pe de altă parte, în cazul populațiilor speciale (copii), există o corelare directă între numărul de gene funcționale Cyp2D6, concentrațiile de 9-HO-Ris și doza raportată la masa corporală, remarcându-se corelarea negativă cu raportul metabolic Ris/9-HO-Ris [Troost PW. și colab., J.Clin.Psychopharmacol. 2007;27:52-57]. Au fost raportate un număr redus de studii proiectate pentru evaluarea relației dintre concentrațiile 9-HO-Ris și nivelul prolactinei, acestea subliniind creșteri de 4 și 5 ori față de placebo, pentru subiecți bărbați, respectiv femei [Kramer M. și colab., J.Clin. Psychopharmacol. 2007;27:6-14].

Pentru monitorizarea terapeutică a risperidonei, una din abordările frecvente impune însumarea punctuală a concentrațiilor în fluidele biologice, ceea ce duce în final la ignorarea diferențelor farmacocinetice și farmacodinamice menționate anterior pentru medicamentul părinte și metabolitul său hidroxilat. Se nivelează implicit diferențele evidente între fenotipurile extreme.

Pentru fenotipul UM, generarea rapidă a 9-HO-Ris este însoțită de dublarea concentrației plasmatice și reducerea dramatică a nivelului de expunere la Ris. Acest fapt este ilustrat de aplicarea raportului metabolic înregistrat în datele experimentale proprii la nivelul extemelor intervalelor de concentrație recomandate în prezent pentru procedurile de monitorizare terapeutică pe criteriu farmacocinetic [Baumann P. și colab., Pharmacopsychiatry 2004;37:243-265].



**Figura 2.** Calculul concentrației plasmatice a Ris și 9-HO-Ris pentru limitele inferioară (20 ng/ml) și superioară (60 ng/ml) ale concentrațiilor entității active (însurarea punctuală a concentrațiilor individuale). Rapoartele metabolice au fost calculate pe baza ariilor de sub curbă [Voicu și colab., Rev.Med.Farm.Targu-Mures 2007;53:265-270].

După cum am menționat anterior, generarea rapidă a metabolitului activ a fost corelată de propunătorii acestui brevet cu apariția unor reacții adverse specifice de tip distonic, în cazul fenotipului UM. De remarcat faptul că însurarea profilelor individuale la nivelul întregului grup de studiu nu a dus la evidențierea unor diferențe inter-individuale semnificative, ci dimpotrivă, a fost remarcată echivalența profilelor de expunere la entitatea activă [Voicu VA. și col., Acta Endocrinologica (Buc) 2010,6(2):265-285]. Este subliniată astfel, încă odată ideea non-echivalenței terapeutice a celor entități, contribuția majoră a metabolitului la geneza reacțiilor adverse, non-similaritatea fenotipurilor extreme. Metabolizarea Ris accentuează profilul farmacotoxicologic, inducând totodată o variabilitate inter-individuală majoră prin dependența de polimorfismul genetic al enzimei implicate.

Ca ultim aspect invocat pentru a sublinia necesitatea existenței unor concentrații reduse ale metabolitului cu activitate hiperprolactinemică, amintim importanța rolului jucat de transportorii de eflux, în special de P-glicoproteină, în cinetica proceselor de absorbției la nivel intestinal, dar mai ales la nivelul barierei hemato-encefalice [Hendset M. și colab., Pharmacopsychiatry 2006;39:121-127; Hiemke C., Eur.J.Clin.Pharmacol. 2008;64:159-166]. Prin coexistența in-vivo a unor structuri



moleculare cu diferențe structurale extrem de reduse cum ar fi cele induse metabolic, trebuie asumată o variație de afinitate ca substrat între medicamentul părinte și metabolizii săi de interes. Evaluările trebuie să includă și o posibilă interacțiune la nivelul sistemelor de transport.

Yasui-Furukori și colab. au raportat corelații între genotipul MDR-1, Cyp2D6, respectiv vârstă și concentrațiile plasmatice ale Ris și 9-HO-Ris. Nu a fost investigat influența MDR-1 asupra transportului la nivelul barierei hemato-encefalice. În cazul risperidonei, corelarea valorilor descriptorilor moleculari cu datele existente privind absorbția și distribuția in-vivo oferă încă un argument împotriva extrapolării profilului terapeutic la metabolitul său activ, 9-hidroxilat.

Dacă regula lui Lipinski CA. (Rule of five) [Lipinski CA. și colab., Adv.Drug Deliv.Rev. 2001;46:3-26] se aplică doar în cazul unui proces de difuzie pasivă, Didziapetris R. și colab. [J.Drug Target 2003;11:391-406] au corelat afinitatea pentru transportorii de eflux de tip PgP cu patru descriptori moleculari, respectiv marimea moleculară (evaluată prin masa sau volumul molecular), capacitatea de a accepta protoni (H-bond acceptor), lipofilicitatea și constanta de aciditate (Rule of four).

**Tabelul 3.** Afinitatea substratului de P-glicoproteină și valorile descriptorilor moleculari

| Interacție       | Valorile descriptorilor moleculari |      |     |          |
|------------------|------------------------------------|------|-----|----------|
|                  | MW                                 | LogP | N+O | pKa acid |
| Substrat Pgp     | >400                               | -    | >=8 | >4       |
| Nonpsubstrat Pgp | <400                               | -    | <=4 | <8       |
| Inhibitori PgP   | >400                               | >3   | -   | >5       |

Se confirmă faptul că risperidona este un inhibitor PgP, iar metabolitul său activ, paliperidona, considerat o nouă entitate medicamentoasă cu acțiune antipsihotică similară, este substrat pentru transportorul considerat. Astfel, administrarea metabolitului ca entitate unică induce absența in vivo a inhibitorului, cu reducerea concentrației de expunere la nivel central (permeabilitate redusă prin bariera hemato-encefalică). Din punct de vedere farmacografic, acest fapt se traduce în utilizarea unor doze mai mari, ceea ce duce la creșterea frecvenței și intensității reacțiilor adverse de tip hiperprolactinemic.

**Tabelul 4.** Predicția afinității pentru P-glicoproteină

| Compus                  |           | Risperidona | 9-HO-Risperidona | Risperidona N-oxid | Clozapina | Clozapina N-desmetil | Clozapina N-oxid | Tramadol | Tramadol ODM |
|-------------------------|-----------|-------------|------------------|--------------------|-----------|----------------------|------------------|----------|--------------|
| <b>Descriptori</b>      | MW        | 410.49      | 426.49           | 426.49             | 326.83    | 312.8                | 326.83           | 263.38   | 249.36       |
|                         | Vol       | 367.5       | 374.5            | 374.5              | 290.5     | 269.5                | 290.5            | 294      | 273          |
|                         | LogP      | 3.03        | 2.02             | 1.82               | 3.58      | 3                    | 3.58             | 2.82     | 2.16         |
|                         | N+O       | 6           | 7                | 5                  | 4         | 4                    | 4                | 3        | 3            |
|                         | pKa**     | 24.61       | 14.45            | 31.77              | 33.02     | 33.22                | 32.56            | 18.48    | 9.85         |
| <b>Substrat Pgp</b>     | MWt>400   | +           | +                | +                  | -         | -                    | -                | -        | -            |
|                         | N+O>=8    | -           | -                | -                  | -         | -                    | -                | -        | -            |
|                         | pKa>4     | +           | +                | +                  | +         | +                    | +                | +        | +            |
|                         | Concluzie | ✓           | ✓                | ✓                  | ✓         | ✓                    | ✓                | ✓        | ✓            |
| <b>Non-substrat Pgp</b> | MWt<400   | -           | -                | -                  | +         | +                    | +                | +        | +            |
|                         | N+O<=4    | -           | -                | -                  | +         | +                    | +                | +        | +            |
|                         | pKa<8     | -           | -                | -                  | -         | -                    | -                | -        | -            |
|                         | Concluzie | 0           | 0                | 0                  | 0         | 0                    | 0                | 0        | 0            |
| <b>Inhibitor Pgp</b>    | MWt>400   | +           | +                | +                  | -         | -                    | -                | -        | -            |
|                         | LogP>3    | +           | -                | -                  | +         | +                    | +                | -        | -            |
|                         | pKa>5     | +           | +                | +                  | +         | +                    | +                | +        | +            |
|                         | Concluzie | ✓           | 0                | 0                  | 0         | 0                    | 0                | 0        | 0            |

\* - valori calculate utilizând ADMET Prediction software, version 5.0.0012, Simulation Plus, Inc.

\*\* - valori calculate utilizând SPARC September 2009 release w4.5.1529-s4.5.1529.

### Descrierea invenției

Invenția se referă la utilizarea N-oxidului risperidonei ca pro-medicament (pro-drug) în tratamentul oral, parenteral, intrarectal sau transdermic cu risperidonă, cu reducerea consecutivă a variabilității de expunere a pacienților aflați sub tratament cu acest agent antipsihotic atipic. Administrarea sub formă de prodrug reduce bioconversia metabolică a risperidonei la metabolitul 9-hidroxilat, corelat cu apariția mai frecventă a reacțiilor adverse de tip hiperprolactinemic. Prin caracteristicile fizico-chimice, în special prin profilul de absorbție și distribuție dominate de solubilitatea mai accentuată în mediile biologice cu componentă apoasă semnificativă, structura de tip N-oxid poate genera o conversie lentă la entitatea activă, risperidonă. Astfel, poate fi obținut un timp de remanență in-vivo crescut, cu o expunere constantă la nivel central și reducerea variabilității interindividuale generată de polimorfismul genetic al enzimei de metabolizare.

Sinteza N-oxidului (RNO) a fost realizată printr-o reacție uzuală de oxidare (în prezență de apă oxigenată, în mediu metanolic, la temperatura camerei).

Ulterior a fost evaluat coeficientul de distribuție n-octanol, respectiv ciclohexan / tampon fosfat pH=7.4 50 mM, ca indicator major al potentialului de penetrabilitate al membranelor biologice fosfo-lipidice (prin corelarea  $\Delta\text{LogP}$  cu permeabilitatea prin bariera hemato-encefalica, necesară manifestării efectului la nivel central).

Pentru determinările coeficienților de distribuție, 2 mg din fiecare compus analizat (Ris, 9-HO-Ris, RNO, precum și compuși psihotropi cu profil metabolic similar – clozapina, tramadol) au fost cântărite în balon cotat de 25 ml. Dizolvarea s-a realizat în 5 ml metanol, operație urmată de aducerea la semn cu același solvent (soluție stoc de 200  $\mu\text{g/ml}$ ).

Ulterior, 1 ml din cele 12 soluții stoc a fost transferat în balon cotat de 10 ml, operația fiind urmată de aducerea la semn cu sistem tampon. Astfel, nu au fost observate procese de precipitare în cadrul acestor standarde de lucru, având concentrația de 40  $\mu\text{g/ml}$ .

Pentru determinarea coeficienților de distribuție, în tuburi de polipropilenă tip Eppendorf, cu volum util de 1.5 ml, au fost adăugate următoarele volume:

- 600  $\mu\text{l}$  standard de lucru (în sistem tampon fosfat, pH=7.4, 50 mM);
- 600  $\mu\text{l}$  solvent organic nemiscibil (n-octanol, respectiv ciclohexan).

Determinările au fost efectuate în triplicat.

Tuburile de polipropilena au fost închise etanș, fiind apoi agitate timp de 240 de minute, la temperatura camerei, utilizând un agitator Biosan MultiBio RS 24. Parametrii de operare au fost următorii: vibrații 100%; 8 secunde rotire 90°; 170 secunde agitare la 5°.

La sfârșitul operației de agitare, tuburile au fost centrifugate timp de 10 minute la 14000 rpm, la 25°C, utilizând o centrifugă Sartorius Sigma 2-16K. Din startul inferior apos a fost prelevat un volum de 400  $\mu\text{l}$ , s-au adăugat 1600  $\mu\text{l}$  din sistemul tampon fosfat (factor de diluție, 5), iar eprubetele de polipropilenă de 7 ml au fost agitate timp de 5 secunde la 6000 rpm, utilizând un dispozitiv IKA Vortex Genius 3.

Concentrațiile au fost determinate prin utilizarea unor metode spectrofotometrice adecvate (interpolare pe curbele de calibrare, urmată de corecția cu factorul de diluție). Coeficientul de distribuție a fost determinat prin logaritmarea raportului concentrațiilor în faza organică și faza apoasă (n-octanol / tampon fosfat pH=7.4 50 mM, respectiv ciclohexan / tampon fosfat pH=7.4 50 mM).

**Tabelul 5.** Modificarile valorilor descriptorilor moleculari induse de procesele metabolice si evidențierea caracteristicilor structurilor de tip N-oxid

| Compus                      | MW            | LogD <sub>7.2</sub><br>exp. | xLogP        | ΔLogP<br>exp. | HBD      | HBA       | PSA          |
|-----------------------------|---------------|-----------------------------|--------------|---------------|----------|-----------|--------------|
| <b>Risperidona</b>          | 410.48        | 2.2                         | 2.7          | 2.62          | 0        | 6         | 61.9         |
| <b>Paliperidona</b>         | 426.48        | 1.9                         | 1.7          | 3.32          | 1        | 7         | 82.2         |
| Diferență                   | <b>16</b>     | <b>-0.3</b>                 | <b>-1</b>    | <b>0.7</b>    | <b>1</b> | <b>1</b>  | <b>20.3</b>  |
| <b>Risperidona N-oxid</b>   | 426.48        | 1.7                         | 1.07         | 3.46          | 0        | 5         | 81.76        |
| Diferență                   | <b>16</b>     | <b>-0.5</b>                 | <b>-1.63</b> | <b>0.84</b>   | <b>0</b> | <b>-1</b> | <b>19.86</b> |
| <b>Clozapina</b>            | 326.82        | 2.9                         | 3.2          | 2.65          | 1        | 4         | 30.9         |
| <b>Clozapina N-desmetil</b> | 312.79        | 2.5                         | 2.8          | 3.33          | 2        | 4         | 39.7         |
| Diferență                   | <b>-14.03</b> | <b>-0.4</b>                 | <b>-0.4</b>  | <b>0.68</b>   | <b>1</b> | <b>0</b>  | <b>8.8</b>   |
| <b>Clozapina N-oxid</b>     | 342.82        | 2.2                         | 2.7          | 3.1           | 1        | 4         | 50.7         |
| Diferență                   | <b>16</b>     | <b>-0.7</b>                 | <b>-0.5</b>  | <b>0.45</b>   | <b>0</b> | <b>0</b>  | <b>19.8</b>  |
| <b>Tramadol</b>             | 263.37        | 1.3                         | 2.6          | 2.18          | 1        | 3         | 32.7         |
| <b>Tramadol O-desmetil</b>  | 249.34        | 0.9                         | 2.3          | 2.02          | 2        | 3         | 43.7         |
| Diferență                   | <b>-14.03</b> | <b>-0.4</b>                 | <b>-0.3</b>  | <b>-0.16</b>  | <b>1</b> | <b>0</b>  | <b>11</b>    |

Datele experimentale evidențiază menținerea potențialului de absorbție gastro-intestinală, cu o creștere a solubilității în mediile fiziologice apoase pentru compușii de tip N-oxid. Acest fapt permite reducerea impactului primului pasaj hepatic și conversia lentă la nivelul compartimentului plasmatic, cu descreșterea semnificativă a conversiei la metabolitul 9-hidroxiolat, hiperprolactinemiant. Totodată, impactul polimorfismului genetic al enzimelor de metabolizare este minimizat, cu o presupusă reducere consecutivă a variabilității interindividuale, atât din punct de vedere al parametrilor farmacocinetici, cât și al efectului terapeutic. Suplimentar, este evitată necesitatea controlului cedării din formele farmaceutice solide cu administrare orală (caracteristice paliperidonei), ceea ce reduce costurile dezvoltării și producției pe scară industrială. Este redus și potențialul de dose-dumping caracteristic acestor forme de administrare, cunoscut fiind profilul consumului de alcool asociat schizofreniei.

Experimental a fost constatată o conversie lentă la risperidona, prin menținere la 37°C la pH fiziologic, ceea ce susține ideea retro-conversiei in-vivo și comportamentul de pro-drug. Procese similare au fost semnalate în special în cazul clozapinei [Jann MW. și colab., Arch.Int.Pharmacodyn. 1994;328:243-250] și tramadolului, pentru ultimul fiind raportată o creștere a activității anti-nociceptive [Raffa RB. și colab., J.Pharmacol.Exp.Ther. 1996;278:1098-1104].

### **Revendicări**

1. Utilizarea N-oxidului risperidonei ca pro-medicament (pro-drug) în tratamentul oral, parenteral, intrarectal sau transdermic cu risperidonă, cu reducerea consecutivă a variabilității de expunere a pacienților aflați sub tratament cu acest agent antipsihotic atipic.