

República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112019011930-2 A2



(22) Data do Depósito: 14/12/2017

(43) Data da Publicação Nacional: 29/10/2019

(54) **Título:** MEDICAMENTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA PREVENIR, ALIVIAR OU TRATAR TRANSTORNO BIPOLAR EM UM INDIVÍDUO, E, USO DE UM COMPOSTO DE CARBAMATO.

(51) **Int. Cl.:** A61K 31/41; A61K 31/325.

(30) **Prioridade Unionista:** 14/12/2016 KR 10-2016-0170224.

(71) **Depositante(es):** SK BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD..

(72) **Inventor(es):** YU JIN SHIN; SEI MYOUNG HAN.

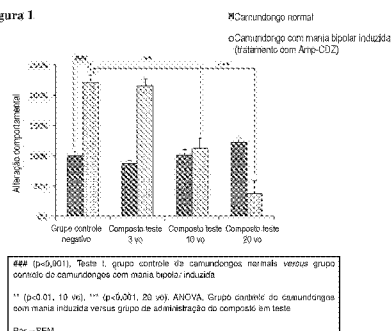
(86) **Pedido PCT:** PCT KR2017014740 de 14/12/2017

(87) **Publicação PCT:** WO 2018/111008 de 21/06/2018

(85) **Data da Fase Nacional:** 12/06/2019

(57) **Resumo:** A presente invenção refere-se a um uso com a finalidade de prevenir, aliviar ou tratar transtorno bipolar pela administração de composição farmacêutica incluindo um composto de carbamato da Fórmula química 1 seguinte.

Figura 1

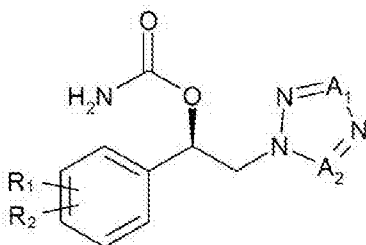


# MEDICAMENTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA PREVENIR, ALIVIAR OU TRATAR TRANSTORNO BIPOLAR EM UM INDIVÍDUO, E, USO DE UM COMPOSTO DE CARBAMATO

## Campo técnico

[001] A presente invenção refere-se ao uso de um composto de carbamato da Formula 1 a seguir com a finalidade de prevenir, aliviar ou tratar transtorno bipolar pela administração de uma composição farmacêutica incluindo o dito composto de carbamato:

### Fórmula 1



em que,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, A<sub>1</sub> e A<sub>2</sub> são como definidos no presente documento.

## Fundamentos da invenção

[002] O transtorno bipolar (BPD) é um distúrbio do humor que é acompanhado por mania e depressão e constitui uma condição psiquiátrica cíclica crônica. De acordo com o DSM-IV, o transtorno bipolar é classificado em transtorno bipolar Tipo I, transtorno bipolar Tipo II, transtorno ciclotímico e transtorno bipolar não classificado de outra forma. Quando um paciente apresenta mais de um episódio maníaco ou um episódio misto no qual episódios depressivos e episódios maníacos ocorrem simultaneamente, ele/ela é diagnosticado/a com transtorno bipolar Tipo I. Transtorno bipolar Tipo II refere-se a um caso em que um paciente com história clínica de pelo menos um episódio depressivo importante apresentou ainda pelo menos um episódio hipomaníaco (Associação Americana de Psiquiatria, 2000).

[003] A mania é distinguida por pelo menos um dos sintomas a seguir com duração de uma semana: irritabilidade, euforia, menor necessidade

de sono, ideias de grandeza, comportamento impulsivo, loquacidade aumentada, aceleração dos pensamentos, atividade aumentada, distraibilidade, etc. A mania é uma condição em que esses sintomas provocam perturbações graves à vida em tal grau que requer hospitalização. Hipomania refere-se a uma condição em que os sintomas são semelhantes àqueles da mania, mas com duração menor do que ocorrem na mania, e a alteração funcional é leve de modo que a hospitalização não é necessária. Durante os episódios depressivos, o paciente apresenta falta de atenção, sentimentos de não merecimento, de culpa, sensações de impotência (letargia), perda de interesse, fadiga, insônia ou sono excessivo, ganho ou perda de peso, impulso ou tentativa suicida etc. De acordo com o *National Comorbidity Survey Replication*, estima-se que a prevalência do transtorno bipolar ao longo da vida seja de aproximadamente 4%, e o transtorno bipolar tem uma taxa de morbidade elevada com transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH), transtorno generalizado de ansiedade, alcoolismo, abuso substâncias e semelhantes.

[004] Até esta data, a fisiopatologia e as causas do transtorno bipolar não foram elucidadas com clareza. Entende-se que fatores genéticos, fatores biológicos, fatores psicossociais, etc., atuam em combinação e causam o início do transtorno bipolar. Sabe-se que o transtorno bipolar está associado com desequilíbrio de neurotransmissores, especialmente dopamina, serotonina e norepinefrina, e a sensibilidade de cada receptor mais do que a quantidade absoluta influencia o efeito de um fármaco (ou seja, alívio de sintomas).

[005] O objetivo do tratamento de transtorno bipolar é tratar sintomas, como mania, hipomania e depressão, e manter o efeito terapêutico reduzindo ou impedindo as propriedades ciclotímicas da doença. Lítio e antipsicóticos são usados como terapias para mania, e benzodiazepínicos são considerados terapias adjuvantes. Recentemente, muitos artigos levantaram dúvidas sobre a eficácia e a superioridade terapêutica do lítio, mas este é

ainda considerado o tratamento padrão para mania bipolar (Ketter *et al.*, 2016). O início precoce da terapia com lítio resultar em cefaleias, tremores nas mãos, ganho de peso, etc., e a interrupção súbita da terapia pode levar à mania, de modo que é importante manter a concentração adequada no sangue. Antipsicóticos da segunda geração, como olanzapina, quetiapina, risperidona e clozapina, provavelmente tratam a mania bipolar, mas a ocorrência de efeitos colaterais, como sedação, ganho de peso e transtornos metabólicos, é comum (Vieta & Rosa, 2007). Antidepressivos são eficazes para depressão unipolar, porém as vantagens de se utilizar antidepressivos em combinação com estabilizadores do humor na depressão bipolar seguem sendo controvertidas. Devido a preocupações sobre a mudança sintomática para mania ou hipomania, as diretrizes recentes restringiram ou proibiram o uso de antidepressivos para o tratamento de depressão bipolar (Pacchiarotti *et al.*, 2013).

[006] Uma variedade de fármacos tem sido usada para o tratamento ou a prevenção do transtorno bipolar, mas ainda há limitações à sua utilização em decorrência de um nível insatisfatório de resposta ao fármaco ou efeitos colaterais. Assim, há necessidade de novos fármacos para o transtorno bipolar com eficácia melhorada e menos efeitos colaterais.

#### Documentos de referência

[007] Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association (2000)

Poitou P, Boulu R, Bohuon C, Effect of lithium and other drugs on the amphetamine chlordiazepoxide hyperactivity in mice. *Experientia* (1975) 31:99-101

Arban R, Maraia G, Brackenborough K, Winyard L, Wilson A, Gerrard P, Large C. Evaluation of the effects of lamotrigine, valproate and carbamazepine in a rodent model of mania. *Behav Brain Res* (2005) 158:123-132

Ketter TA, Miller S, Dell'Osso B, Wang PW. Treatment of bipolar disorder: Review of evidence regarding quetiapine and lithium. J. of Affect. Disord. (2016)191:256-273

Pacchiarotti, D.J. Bond, R.J. Baldessarini et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. Am. J. Psychiatry (2013) 170:1249-1262

Vieta E, Rosa AR. Evolving trends in the long-term treatment of bipolar disorder. World J Biol Psychiatry.(2007) 8:4-11

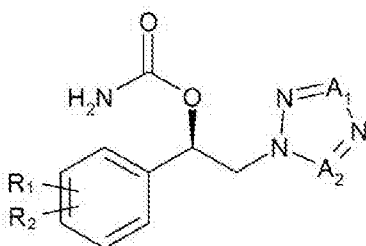
#### Descrição da invenção

##### Problema a ser solucionado

[008] A presente invenção tem por objetivo prover um método para a prevenção, alívio ou tratamento de transtorno bipolar, especialmente mania do transtorno bipolar (mania bipolar).

[009] A presente invenção tem também por objetivo prover o uso de um composto de carbamato da Fórmula 1 a seguir, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou hidrato do mesmo, para a prevenção, alívio ou tratamento de transtorno bipolar, especialmente da mania do transtorno bipolar (mania bipolar):

Fórmula 1



em que,

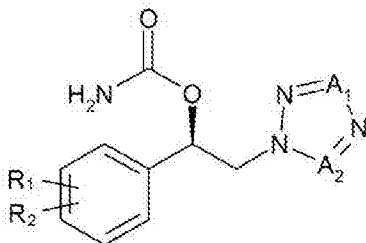
$R_1$ ,  $R_2$ ,  $A_1$  e  $A_2$  são como definidos no presente.

##### Solução técnica para o problema

[0010] A presente invenção provê um medicamento para a prevenção, alívio ou tratamento de transtorno bipolar, especialmente da mania bipolar, o qual compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de

carbamato da Fórmula 1 a seguir, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou hidrato do mesmo:

Fórmula 1



em que,

$R_1$  e  $R_2$  são, cada um, selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila  $C_1$ - $C_8$ , haloalquila  $C_1$ - $C_8$ , tioalcóxi  $C_1$ - $C_8$  e alcóxi  $C_1$ - $C_8$ ; e um dentre  $A_1$  e  $A_2$  é CH e o outro é N.

[0011] Além disso, a presente invenção provê uma composição farmacêutica para a prevenção, alívio ou tratamento de transtorno bipolar, especialmente da mania bipolar, a qual compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz dos compostos de carbamato da Fórmula 1 acima, ou de um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou hidrato do mesmo, e, adicionalmente, um ou mais carreadores farmaceuticamente aceitáveis.

[0012] Além disso, a presente invenção provê um método para prevenir, aliviar ou tratar transtorno bipolar, especialmente mania bipolar, em um indivíduo, o qual inclui administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz dos compostos de carbamato da Fórmula 1 acima, ou de um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou hidrato do mesmo.

[0013] Além disso, a presente invenção provê o uso dos compostos de carbamato da Fórmula 1 acima, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou hidrato do mesmo para a prevenção, alívio ou tratamento de transtorno bipolar, especialmente de mania bipolar, ou para a melhoria de sintomas com os quais está associado.

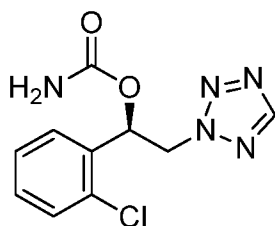
[0014] Em uma modalidade da presente invenção, na Fórmula 1

acima,  $R_1$  e  $R_2$  são, cada um, selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio e alquila  $C_1-C_8$ .

[0015] Em uma modalidade da presente invenção, o halo alquila  $C_1-C_8$  é perfluoroalquila.

[0016] De acordo com outra modalidade da presente invenção, o composto de carbamato da Fórmula 1 acima é éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-(tetrazol-2-il)etílico de ácido carbâmico da Fórmula 2 a seguir:

Fórmula 2



[0017] Qualquer pessoa versada ordinariamente na técnica referente à síntese de compostos poderia facilmente ter preparado os compostos de carbamato das Fórmulas 1 e 2 acima utilizando compostos conhecidos ou compostos que podem ser facilmente preparados a partir dos mesmos. Especificamente, métodos para preparar os compostos da Fórmula 1 acima são descritos detalhadamente nas Publicações PCT N<sup>os</sup> WO 2006/112685 A1, WO 2010/150946 A1 e WO 2011/046380 A2, cujos conteúdos são aqui incorporados por referência. Os compostos da Fórmula 1 acima podem ser sintetizados quimicamente por qualquer um dos métodos descritos nos documentos acima, porém os métodos são simplesmente exemplares, e a ordem da operação unitária e semelhantes podem ser alterados seletivamente, se necessário. Consequentemente, os métodos acima não se destinam a restringir o âmbito da invenção.

[0018] Os compostos de carbamato da Fórmula 1 acima podem ser usados para a prevenção, alívio ou tratamento de transtorno bipolar.

[0019] Especificamente, os compostos de carbamato da Fórmula 1 acima podem ser usados para a prevenção, alívio ou tratamento da mania do

transtorno bipolar.

[0020] De acordo com uma modalidade da presente invenção, o transtorno bipolar pode ser um ou mais selecionados a partir do grupo que consiste em transtorno bipolar Tipo I, transtorno bipolar Tipo II, transtorno ciclotímico e transtorno bipolar não classificado de outra forma. Mais especificamente, o transtorno bipolar pode ser transtorno bipolar Tipo I ou transtorno bipolar Tipo II.

[0021] Mania inclui uma fase hipomaníaca, maníaca ou de humor maníaco, independentemente da causa. Mania bipolar refere-se à mania associada com transtorno bipolar.

[0022] Em uma modalidade, para confirmar a eficácia em transtorno bipolar, especialmente na mania do transtorno bipolar, o efeito dos compostos da Fórmula 1 acima pode ser testado por meio de um modelo de hiperatividade induzida por anfetamina. A administração a roedores de anfetamina, um estimulante do sistema nervoso central que aumenta a neurotransmissão pela dopamina, isoladamente ou em combinação com clordiazepóxido, pode induzir sintomas semelhantes aos maníacos, como hiperatividade, a qual resulta em aumento no comportamento no teste de campo aberto (Poitou *et al.*, 1975; Arban *et al.*, 2005).

[0023] A dose dos compostos de carbamato da Fórmula 1 para a prevenção, alívio ou tratamento das doenças acima pode variar tipicamente dependendo da gravidade da doença, do peso corporal e do estado metabólico do indivíduo. Uma “quantidade terapeuticamente eficaz” para um paciente individual refere-se a uma quantidade do composto ativo suficiente para alcançar o efeito farmacológico acima, ou seja, o efeito terapêutico como descrito acima. A quantidade terapeuticamente eficaz dos compostos da presente invenção é 50 a 500 mg, 50 a 400 mg, 50 a 300 mg, 100 a 400 mg, 100 a 300 mg, 50 a 200 mg ou 100 a 200 mg, com base na forma livre e administração uma vez ao dia a humanos. A quantidade terapeuticamente



eficaz é de preferência 50 a 300 mg, mais preferivelmente 50 a 200 mg.

[0024] Os compostos da presente invenção podem ser administrados por qualquer modo convencional usado para a administração de um agente terapêutico, como administração oral, parenteral, intravenosa, intramuscular, subcutânea ou retal.

[0025] O medicamento ou a composição farmacêutica de acordo com uma modalidade da presente invenção pode compreender uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto selecionado a partir do grupo que consiste nos compostos de carbamato da presente invenção, seus sais farmacêuticamente aceitáveis, solvatos, hidratos e combinações dos mesmos.

[0026] Os exemplos dos sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos de carbamato da Fórmula 1 acima incluem independentemente acetato, benzenossulfonato, benzoato, bitartarato, acetato de cálcio, cansilato, carbonato, citrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gliceptato, gluconato, glutamato, glicoloil arsanilato, hexilresorcinato, hidravamina, bromidrato, cloridrato, hidrogenocarbonato, hidroxinaftoato, iodeto, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato (embonato), pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato ou hemissuccinato, sulfato ou hemissulfato, tanato, tartarato, oxalato ou hemitartarato, teoclato, trietiodeto, benzatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina, procaína, alumínio, amônio, tetrametilamônio, cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio e zinco.

[0027] O medicamento ou a composição farmacêutica de acordo com uma modalidade da presente invenção podem ser administrados por via oral o parenteral. A administração parenteral pode incluir injeção intravenosa, injeção subcutânea, injeção intramuscular, injeção intraperitoneal, administração endotelial, administração tópica, administração intranasal,

administração intravaginal, administração intrapulmonar, administração retal e semelhantes. No caso de administração oral, a composição farmacêutica de acordo com uma modalidade da presente invenção pode ser formulada como um comprimido simples (comprimido não revestido) ou tal que o agente ativo seja revestido ou esteja protegido contra a degradação no estômago. Além disso, a composição pode ser administrada por qualquer dispositivo capaz de transferir a substância ativa para uma célula alvo. A via de administração pode variar dependendo da condição geral e da idade do indivíduo a ser tratado, da natureza da condição em tratamento e do ingrediente ativo selecionado.

[0028] Uma dose adequada do medicamento ou da composição farmacêutica de acordo com uma modalidade da presente invenção pode variar dependendo de fatores como o método de formulação, o modo de administração, a idade, peso corporal e o sexo dos pacientes, a condição patológica, dieta, hora de administração, via de administração, taxa de excreção e sensibilidade de reação, e médicos com competência comum podem facilmente determinar e prescrever doses que sejam eficazes para o tratamento desejado ou profilaxia. A composição farmacêutica de acordo com uma modalidade pode ser administrada em uma ou mais doses, por exemplo, uma a quatro vezes ao dia. A composição farmacêutica de acordo com uma modalidade pode conter os compostos da Fórmula 1 na quantidade de 50 a 500 mg, 50 a 400 mg, 50 a 300 mg, 100 a 400 mg, 100 a 300 mg, 50 a 200 mg ou 100 a 200 mg, de preferência 50 a 300 mg, mais preferivelmente 50 a 200 mg, com base na forma livre.

[0029] O medicamento ou a composição farmacêutica de acordo com uma modalidade da presente invenção pode ser formulado utilizando um carreador e/ou excipiente farmacêuticamente aceitável de acordo com um método que qualquer pessoa versada ordinariamente na técnica poderia facilmente realizar, para assim, ser preparado em forma de dose unitária ou

ficar contido em um recipiente de múltiplas doses. A formulação acima pode ser uma solução em óleo ou um meio aquoso, uma suspensão ou uma emulsão (solução emulsificada), um extrato, um pó, grânulos, um comprimido ou uma cápsula, e pode incluir ainda um agente de dispersão ou estabilizante. Além disso, a composição farmacêutica pode ser administrada na forma de supositórios, *sprays*, pomadas, cremes, géis, inalantes ou adesivos cutâneos. A composição farmacêutica pode também ser preparada para administração a mamíferos, mais preferivelmente para administração a humanos.

[0030] Os veículos farmacêuticamente aceitáveis podem ser sólidos ou líquidos, e podem ser um ou mais selecionados a partir de materiais de preenchimento, antioxidantes, tampões, bacteriostáticos, dispersantes, adsorventes, tensoativos, aglutinantes, conservantes, desintegrantes, adoçantes, aromatizantes, deslizantes, agentes controladores da liberação, agentes hidratantes, estabilizadores, agentes de suspensão e lubrificantes. Além disso, os veículos farmacêuticamente aceitáveis podem ser selecionados dentre solução salina, água estéril, solução de Ringer, solução salina tamponada, solução de dextrose, solução de maltodextrina, glicerol, etanol e misturas dos mesmos.

[0031] Em uma modalidade, os materiais de preenchimento adequados incluem, entre outros, açúcar (p. ex., dextrose, sacarose, maltose e lactose), amido (p. ex., amido de milho), álcool de açúcar (p. ex., manitol, sorbitol, maltitol, eritritol e xilitol), hidrolisado de amido (p. ex., dextrina e maltodextrina), celulose ou derivados celulósicos (p. ex., celulose microcristalina) ou misturas dos mesmos.

[0032] Em uma modalidade, os aglutinantes adequados incluem, entre outros, povidona, copovidona, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxietilcelulose, gelatina, goma, sacarose, amido ou misturas dos mesmos.

[0033] Em uma modalidade, os conservantes adequados incluem,

entre outros, ácido benzoico, benzoato de sódio, álcool benzílico, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, clorbutol, galato, hidroxibenzoato, EDTA ou misturas dos mesmos.

[0034] Em uma modalidade, os desintegrantes adequados incluem, entre outros, amido glicolato de sódio, polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulose reticulado, amido, celulose microcristalina ou misturas dos mesmos.

[0035] Em uma modalidade, os adoçantes adequados incluem, entre outros, sucralose, sacarina, sacarina sódica, sacarina potássica, sacarina cálcica, acesulfame potássico ou ciclamato de sódio, manitol, frutose, sacarose, maltose ou misturas dos mesmos.

[0036] Em uma modalidade, os deslizantes adequados incluem, entre outros, sílica, dióxido de silício coloidal, talco e semelhantes.

[0037] Em uma modalidade, os lubrificantes adequados incluem, entre outros, ácidos graxos de cadeia longa e seus sais, como estearato de magnésio e ácido esteárico, talco, cera de glicerídeos ou misturas dos mesmos.

[0038] Como usado, os termos “prevenir”, “prevenindo” e “prevenção” referem-se a reduzir ou eliminar a probabilidade de uma doença.

[0039] Como usado, os termos “aliviar”, “aliviando” e “alívio” referem-se a melhorar uma doença e/ou os sintomas que a acompanham completamente ou em parte.

[0040] Como usado, os termos “tratar”, “tratando” e “tratamento” referem-se a eliminar uma doença e/o os sintomas que a acompanham completamente ou em parte.

[0041] Como usado, o termo “indivíduo” refere-se a um animal que constitui o objeto de terapia, observação ou experimento, de preferência um mamífero (como primatas (p. ex., um humano), bovinos, ovelhas, cabras, cavalos, cães, gatos, coelhos, ratos, camundongos, etc.), mais preferivelmente

um humano.

[0042] Como usado, o termo “quantidade terapeuticamente eficaz” refere-se à quantidade de composto ativo ou de formulação farmacêutica que suscita uma resposta biológica ou clínica no sistema, animal ou humano, incluindo o alívio dos sintomas da doença ou transtorno a ser tratado, em que a dita quantidade é procurada por um pesquisado, veterinário, médico (doutor) ou outro clínico.

[0043] Como usado, o termo “composição” abrange um produto que contém uma quantidade especificada de um determinado ingrediente e qualquer produto que resulta direta ou indiretamente de uma combinação de quantidades especificadas de determinados ingredientes.

Efeito da invenção

[0044] O medicamento e a composição farmacêutica de acordo com a presente invenção pode efetivamente tratar e prevenir transtorno bipolar, mais especialmente mania bipolar.

Breve descrição dos desenhos

[0045] A Figura 1 mostra as alterações comportamentais, em comparação com o grupo do controle negativo que recebeu veículo, após a administração de éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-(tetrazol-2-il)etílico de ácido carbâmico preparado no Exemplo de Preparo (o composto da Fórmula 2, a seguir dito como “o composto teste”) a camundongos normais e camundongos com mania bipolar induzida.

[0046] A Figura 2 mostra as alterações comportamentais, em comparação com o grupo controle negativo que recebeu veículo, após a administração do composto de controle positivo, ácido valproico, a camundongos normais e camundongos com mania bipolar induzida.

Modalidades específicas para realizar a invenção

[0047] A seguir, a presente invenção será explicada mais detalhadamente através de exemplos de trabalho. No entanto, os exemplos de

trabalho destinam-se somente a ilustrar uma ou mais modalidades e não a servir de limitações ao âmbito da invenção.

Exemplo de Preparo: Síntese de éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-(tetrazol-2-il)etílico de ácido carbâmico

[0048] O éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-(tetrazol-2-il)etílico de ácido carbâmico foi preparado de acordo com o método descrito no Exemplo de Preparo 50 da Publicação PCT N° WO 2010/150946.

Exemplo: Experimento do efeito farmacológico para o tratamento de mania no modelo de mania bipolar em camundongos

[0049] Camundongos ICR machos, pesando de 20 a 25 g, foram adquiridos da Orient Bio e usados nesse experimento. Os animais foram estabilizados por mais de 4 dias sob condições de temperatura padrão (19 a 25 °C), umidade (40 a 60%), acesso livre à ração e água e luz controlada (iluminação de 7h às 15 h) e, então, foram usados. 158 camundongos foram divididos nos grupos abaixo. Os compostos, a serem administrados aos camundongos em cada grupo, foram preparados por sua dissolução em polietilenoglicol 400 30% (Sigma), e administrados via oral aos camundongos em um volume de 10 mL/kg.

Grupo de camundongos normais (7 a 8 camundongos por grupo)

Camundongos do grupo controle negativo receberam PEG400 30%, como veículo, uma vez por via oral a uma dose de 10 mL/kg;

camundongos receberam o composto em teste, uma vez por via oral a uma dose de 5, 10 e 20 mg/kg;

camundongos do grupo controle positivo receberam ácido valproico uma vez por via oral a uma dose de 300 mg/kg.

[0050] Grupo de camundongos com mania bipolar induzida (10 a 14 camundongos por grupo receberam a combinação de anfetamina e clordiazepóxido após a administração do composto controle abaixo e do composto em teste)

Camundongos do grupo controle negativo receberam PEG400 30%, como veículo, uma vez por via oral a uma dose de 10 mL/kg

camundongos receberam o composto em teste, uma vez por via oral a uma dose de 5, 10 e 20 mg/kg

camundongos do grupo controle positivo receberam ácido valproico uma vez por via oral a uma dose de 300 mg/kg

[0051] Para determinar a concentração do composto de controle positivo e do composto em teste, ácido valproico 300 mg/kg e o composto em teste 5, 10 e 20 mg/kg foram administrados por via oral a camundongos normais. Depois de 1 hora, foi conduzido um teste de campo aberto por 30 minutos utilizando o equipamento Opto-Varimax® (Columbus Instruments, Ohio, EUA), e foi confirmado que o comportamento nesses grupos não diminuiu significativamente quando comparados com o grupo do controle negativo que recebeu veículo [Figuras 1 e 2: camundongos normais].

[0052] O preparado combinado de anfetamina 2,5 mg/kg com clordiazepóxido 2,5 mg/kg foi administrado via intraperitoneal a camundongos para induzir mania e, 30 minutos após a administração, o comportamento foi avaliado no teste de campo aberto por 30 minutos. A análise do comportamento medido por teste t unilateral de Student com o grupo do controle negativo que recebeu somente o veículo indicou que o comportamento aumentou significativamente ( $p < 0,05$ ) [Figuras 1 e 2: grupo controle de camundongos normais *versus* grupo controle de camundongos com mania bipolar induzida]. Consequentemente, esta foi usada como a condição para indução de mania bipolar (Arban *et al.*, 2005).

[0053] A fim de confirmar o efeito do composto de controle positivo e do composto em teste para prevenir mania em modelos de mania induzida (inibição de comportamento aumentado), ácido valproico 300 mg/kg e o composto em teste 5, 10 e 20 mg/kg foram administrados via oral aos camundongos em cada grupo. Após 30 minutos, o preparado combinado de

anfetamina com clordiazepóxido foi administrado via intraperitoneal. 30 minutos depois da administração intraperitoneal, o teste de campo aberto foi conduzido por 30 minutos. As alterações comportamentais no grupo teste, em comparação ao grupo do controle negativo (100%), foram analisadas por ANOVA one-way, a qual confirmou a eficácia ( $p < 0,05$ ), e os resultados são mostrados nas Figuras 1 e 2.

[0054] A administração do composto em teste nos camundongos com mania induzida reduziu o comportamento no teste de campo aberto em comparação ao grupo tratado com veículo (grupo controle negativo) (Figura 1), e, especialmente nas doses de 10 mg/kg ou mais do composto em teste, a eficácia foi semelhante ou melhor do que aquela do ácido valproico a 300 mg/kg (Figura 2). O composto em teste não afetou o comportamento dos camundongos normais até doses de 20 mg/kg, enquanto que reduziu significativamente a mania nos camundongos com mania induzida, indicando que o composto em teste pode tratar mania bipolar sem afetar o comportamento normal (Figura 1).

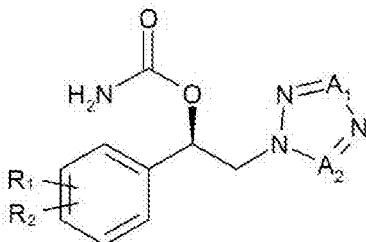
[0055] A partir dos resultados acima, foi confirmado que os presentes compostos mostraram efeito farmacológico suficiente para inibir um aumento no comportamento nos modelos de mania bipolar e nenhum efeito sobre o comportamento de camundongos normais e, assim, os presentes compostos podem ser usados efetivamente como fármaco para o tratamento de mania bipolar.



## REIVINDICAÇÕES

1. Medicamento para a prevenção, alívio ou tratamento de transtorno bipolar, caracterizado pelo fato de que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de carbamato da Fórmula 1 a seguir, ou de um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou hidrato do mesmo:

Fórmula 1



em que,

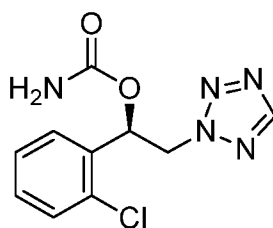
$R_1$  e  $R_2$  são, cada um, selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila  $C_1$ - $C_8$ , haloalquila  $C_1$ - $C_8$ , tioalcóxi  $C_1$ - $C_8$  e alcóxi  $C_1$ - $C_8$ ; e

um dentre  $A_1$  e  $A_2$  é CH e o outro é N.

2. Medicamento de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que  $R_1$  e  $R_2$  são, cada um, selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio e alquila  $C_1$ - $C_8$ .

3. Medicamento de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto de carbamato da Fórmula 1 é o éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-(tetrazol-2-il)etílico de ácido carbâmico da Fórmula 2 a seguir:

Fórmula 2



4. Medicamento de acordo com a reivindicação 1,

caracterizado pelo fato de ser usado para a prevenção, alívio ou tratamento de mania do transtorno bipolar.

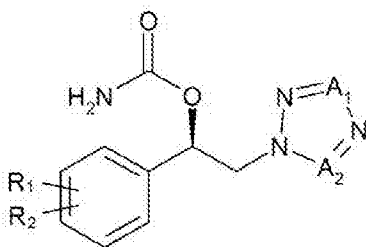
5. Medicamento de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o transtorno bipolar é um ou mais selecionados a partir do grupo que consiste em transtorno bipolar Tipo I, transtorno bipolar Tipo II, transtorno ciclotímico e transtorno bipolar não classificado de outra forma.

6. Medicamento de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de ser preparado para administração a mamíferos.

7. Medicamento de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que contém o composto de carbamato da Fórmula 1 em uma quantidade de 50 mg a 500 mg com base na forma livre.

8. Composição farmacêutica para a prevenção, alívio ou tratamento de transtorno bipolar, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de carbamato da Fórmula 1 a seguir, ou de um sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou hidrato do mesmo; e, adicionalmente, um ou mais carreadores farmacêuticamente aceitáveis:

Fórmula 1



em que,

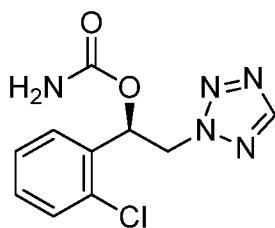
$R_1$  e  $R_2$  são, cada um, selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila  $C_1$ - $C_8$ , haloalquila  $C_1$ - $C_8$ , tioalcóxi  $C_1$ - $C_8$  e alcóxi  $C_1$ - $C_8$ ; e

um dentre  $A_1$  e  $A_2$  é CH e o outro é N.

9. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que  $R_1$  e  $R_2$  são, cada um, selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio e alquila  $C_1-C_8$ .

10. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que o composto de carbamato da Fórmula 1 é éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-(tetrazol-2-il)etílico de ácido carbâmico da Fórmula 2 a seguir:

Fórmula 2



11. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de ser usada para a prevenção, alívio ou tratamento de mania do transtorno bipolar.

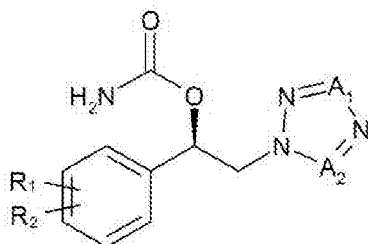
12. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que o transtorno bipolar é um ou mais selecionados a partir do grupo que consiste em transtorno bipolar Tipo I, transtorno bipolar Tipo II, transtorno ciclotímico e transtorno bipolar não classificado de outra forma.

13. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 12, caracterizada pelo fato de ser preparada para administração a mamíferos.

14. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 12, caracterizada pelo fato de que contém o composto de carbamato da Fórmula 1 em uma quantidade de 50 mg a 500 mg com base na forma livre.

15. Método para prevenir, aliviar ou tratar transtorno bipolar em um indivíduo, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de carbamato da Fórmula 1 a seguir, ou de um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou hidrato do mesmo:

Fórmula 1



em que,

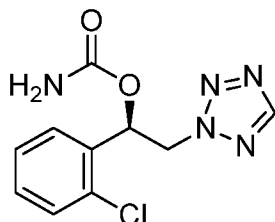
$R_1$  e  $R_2$  são, cada um, selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila  $C_1$ - $C_8$ , haloalquila  $C_1$ - $C_8$ , tioalcóxi  $C_1$ - $C_8$  e alcóxi  $C_1$ - $C_8$ ; e

um dentre  $A_1$  e  $A_2$  é CH e o outro é N.

16. Método de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que  $R_1$  e  $R_2$  são, cada um, selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio e alquila  $C_1$ - $C_8$ .

17. Método de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o composto de carbamato da Fórmula 1 é éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-(tetrazol-2-il)etílico de ácido carbâmico da Fórmula 2 a seguir:

Fórmula 2



18. Método de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o método é para a prevenção, alívio ou tratamento de mania do transtorno bipolar.

19. Método de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o transtorno bipolar é um ou mais selecionados a partir do grupo que consiste em transtorno bipolar Tipo I, transtorno bipolar Tipo II, transtorno ciclotímico e transtorno bipolar não classificado de outra forma.

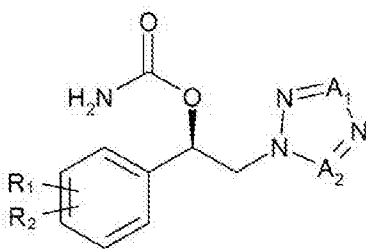
20. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 19, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é um mamífero.

21. Método de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o mamífero é um humano.

22. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 19, caracterizado pelo fato de que a quantidade terapeuticamente eficaz do composto de carbamato da Fórmula 1 é 50 mg a 500 mg com base na forma livre.

23. Uso de um composto de carbamato da Fórmula 1 a seguir, ou de um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou hidrato do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para a prevenção, alívio ou tratamento de transtorno bipolar:

Fórmula 1



em que,

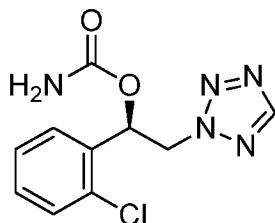
$R_1$  e  $R_2$  são, cada um, selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila  $C_1$ - $C_8$ , haloalquila  $C_1$ - $C_8$ , tioalcóxi  $C_1$ - $C_8$  e alcóxi  $C_1$ - $C_8$ ; e

um dentre  $A_1$  e  $A_2$  é CH e o outro é N.

24. Uso de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que  $R_1$  e  $R_2$  são, cada um, selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio e alquila  $C_1$ - $C_8$ .

25. Uso de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que o composto de carbamato da Fórmula 1 é éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-(tetrazol-2-il)etílico de ácido carbâmico da Fórmula 2 a seguir:

Fórmula 2

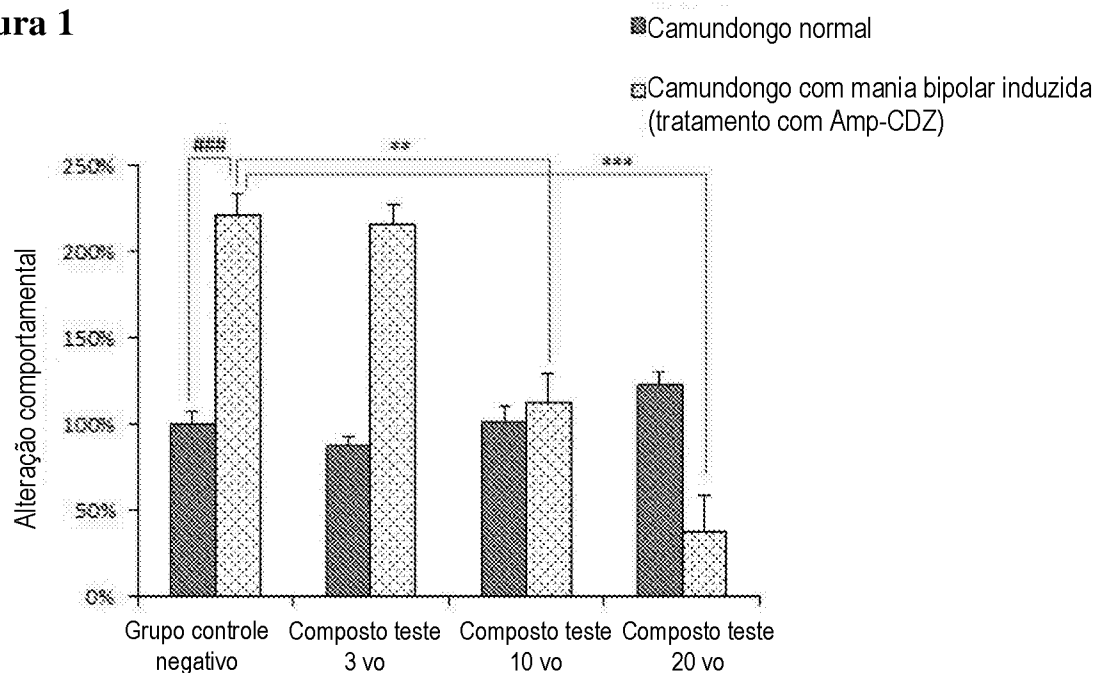


26. Uso de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que o uso é para a prevenção, alívio ou tratamento de mania do transtorno bipolar.

27. Uso de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que o transtorno bipolar é um ou mais selecionados a partir do grupo que consiste em transtorno bipolar Tipo I, transtorno bipolar Tipo II, transtorno ciclotímico e transtorno bipolar não classificado de outra forma.

28. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 23 a 27, caracterizado pelo fato de que o composto de carbamato da Fórmula 1 é usado em uma quantidade de 50 mg a 500 mg com base na forma livre.

Figura 1

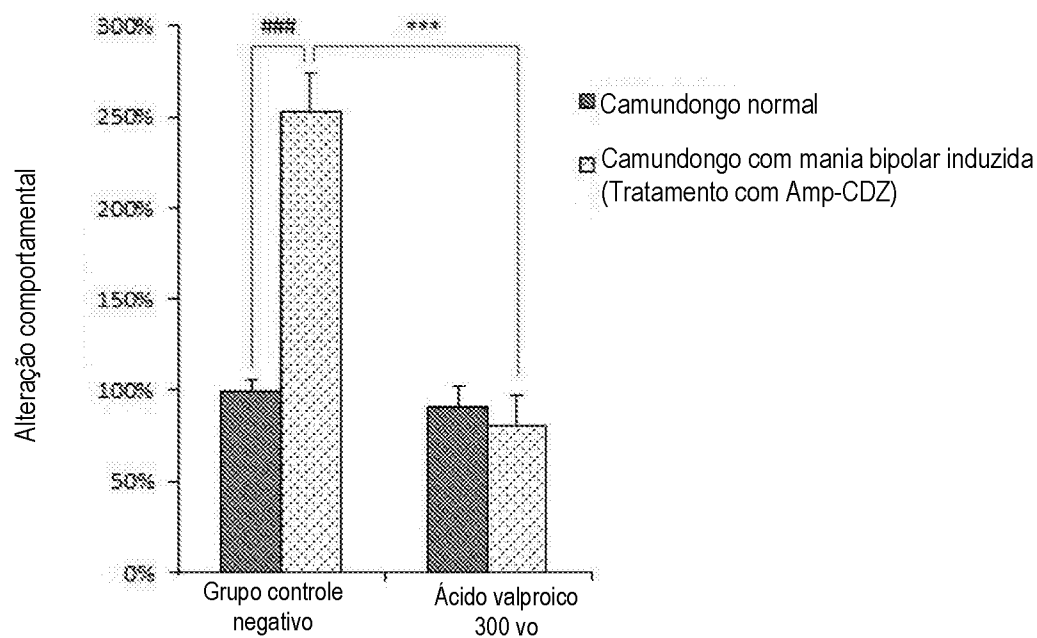


### ( $p<0,001$ ), Teste t, grupo controle de camundongos normais *versus* grupo controle de camundongos com mania bipolar induzida

\*\* ( $p<0,01$ , 10 vo), \*\*\* ( $p<0,001$ , 20 vo), ANOVA, Grupo controle de camundongos com mania induzida *versus* grupo de administração do composto em teste

Bar = SEM

Figura 2



### ( $p<0,001$ ), Teste t, grupo controle de camundongos normais *versus* grupo controle de camundongos com mania bipolar induzida

\*\*\* ( $p<0,001$ ), Teste t, grupo controle de camundongos com mania bipolar induzida *versus* grupo de administração do ácido valproico

Bar = SEM

RESUMO

MEDICAMENTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA PREVENIR, ALIVIAR OU TRATAR TRANSTORNO BIPOLAR EM UM INDIVÍDUO, E, USO DE UM COMPOSTO DE CARBAMATO

A presente invenção refere-se a um uso com a finalidade de prevenir, aliviar ou tratar transtorno bipolar pela administração de composição farmacêutica incluindo um composto de carbamato da Fórmula química 1 seguinte.