



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

(21) **PI0711872-4 A2**

(22) Data de Depósito: 21/05/2007  
(43) Data da Publicação: 06/12/2011  
(RPI 2135)



(51) *Int.Cl.:*  
A61K 31/401

**(54) Título:** TRATAMENTO PARA DISTÚRBIOS  
DEPRESSIVOS

**(30) Prioridade Unionista:** 22/05/2006 US 60/747,861

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

**(72) Inventor(es):** Curt Douglas Wolfgang, Mihael H.  
Polymeropoulos

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

**(86) Pedido Internacional:** PCT US2007069373 de  
21/05/2007

**(87) Publicação Internacional:** WO 2007/137227 de  
29/11/2007

**(57) Resumo:** TRATAMENTO PARA DISTÚRBIOS  
DEPRESSIVOS. A presente invenção refere-se a um método de  
tratamento de depressão compreendendo a administração de um  
agonista da melatonina.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "TRATAMEN-  
TO PARA DISTÚRBIOS DEPRESSIVOS".

Referência cruzada a pedidos de patente relacionados

5 Este pedido de patente reivindica o benefício do Pedido de Pa-  
tente US Provisória Nº 60/747 861, depositada em 22 de maio de 2006, tam-  
bém em aguardo de decisão, o qual é aqui incorporado por referência.

Antecedentes da invenção

Campo da invenção

10 A presente invenção ao campo de terapia medicamentosa para  
enfermidades depressivas.

Técnica Relacionada

Distúrbios depressivos afetam quase 20 milhões de adultos, so-  
mente nos Estados Unidos. Se não tratados, estes distúrbios podem ser de-  
bilitantes, não só emocionalmente como também fisicamente.

15 Os distúrbios depressivos compreendem um conjunto de sinto-  
mas, listados em um livreto publicado pelo Instituto Nacional de Saúde Men-  
tal dos Estados Unidos (NIMH), intitulado, "Depressão," da forma como se-  
gue:

20 "Estado de humor persistente de tristeza, ansiedade ou de "va-  
zio"

Sentimentos de desesperança, pessimismo

Sentimentos de culpa, inutilidade, desamparo

Perda de interesse ou prazer em passatempos e atividades que  
antes eram apreciados, inclusive em sexo

25 Diminuição da energia, fadiga, sensação de estar sendo "desace-  
lerado"

Dificuldade em concentração, memória e tomada de decisões

Insônia, despertar em horas matinais ou dormir demais

30 Perda de apetite e/ou peso ou comer excessivamente e ganho  
de peso

Pensamentos sobre morte ou suicídio; tentativas de suicídio

Inquietação, irritabilidade

Sintomas físicos persistentes que não respondem a tratamento, como cefaléias, distúrbios digestivos e dor crônica".

De acordo com o livreto do NIMH, três dos tipos mais comuns da enfermidade depressiva são:

5 "A depressão maior é manifestada por uma combinação de sintomas (vide a lista de sintomas) que interfere com a capacidade de trabalhar, estudar, dormir, comer e apreciar atividades que eram prazerosas anteriormente. Este tipo de episódio incapacitante da depressão pode ocorrer somente uma vez, porém, o mais comum é que ocorra várias vezes durante a  
10 vida".

"Um tipo menos grave de depressão, distímia, envolve a longo prazo sintomas crônicos que não são incapacitantes, porém impedem o bom funcionamento ou a sensação de sentir-se bem de quem está acometido. Muitas pessoas com distímia apresentam também episódios de depressão  
15 maior, alguma vez em suas vidas".

"Outro tipo de depressão é o distúrbio bipolar, também denominado doença maníaco-depressiva. Não tão prevalente quanto as outras formas de distúrbios depressivos, o distúrbio bipolar é caracterizado por alterações cíclicas do humor: episódios graves de altos (mania) e baixos (depressão). Às vezes, as mudanças de humor são dramáticas e rápidas, porém,  
20 mais freqüentemente, são graduais. Quando no ciclo depressivo, um indivíduo pode apresentar qualquer um ou todos os sintomas de distúrbio depressivo. Quando no ciclo maníaco, o indivíduo pode ser superativo, superfalante e demonstrar grande energia. A mania afeta freqüentemente o pensamento,  
25 julgamento e comportamento social, em maneiras que causa problemas sérios e constrangimento. Por exemplo, o indivíduo em fase maníaca pode sentir-se inebriado, cheio de grandes esquemas que podem variar de decisões comerciais insensatas a surtos românticos. A mania, quando não-tratada, pode piorar um estado psicótico".

### 30 Sumário da Invenção

O método da invenção compreende tratamento ou prevenção de depressão maior, distúrbio obsessivo-compulsivo, distúrbio do pânico, dis-

túrbio da ansiedade social, fobia social, distúrbio do estresse pós-traumático, distúrbio disfórico pré-menstrual, depressão pós-parto, depressão maior, distímia, depressão maior resistente a tratamento, distúrbio bipolar resistente a tratamento e distúrbio generalizado de ansiedade, ou de um ou mais sintomas dos mesmos.

#### Descrição detalhada

Iloperidona (1-[4-[3-[4-(6-flúor-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propóxi]-3-metoxifenil] etanona) é exposta na Patente US 5 364 866, a qual é aqui incorporada por referência neste pedido. Metabólitos de Iloperidona, por exemplo, P88 (também referido como P-88-8891), são úteis na presente invenção. Vide, por exemplo, WO 03020707, a qual é aqui incorporada por referência neste pedido. Em algumas situações, pode ser vantajoso utilizar, de preferência, iloperidona em pacientes com certos genótipos, conforme exposto, em WO 2006039663 e em WO 2003054226, as quais são aqui incorporadas por referência neste pedido.

Metabólitos de iloperidona incluem: 4-[3-[4-(6-flúor-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propóxi]-3-metóxi- $\alpha$ -metilbenzenometanol, 1-[4-[3-[4-(6-flúor-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propóxi]-3-hidroxfenil]etanona, 1-[4-[3-[4-(6-flúor-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propóxi]-3-metoxifenil]-2-hidroxietanona, 4-[3-[4-(6-flúor-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propóxi]-3-hidróxi- $\alpha$ -metilbenzeno metanol, 4-[3-[4-(6-flúor-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxil-2-hidróxi-5-metóxi- $\alpha$ -metilbenzenometanol, 1-[4-[3-[4-(6-flúor-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propóxi]-2-hidróxi-5-metoxifenil]etanona e 1-[4-[3-[4-(6-flúor-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propóxi]-2,5-diidroxfenil]etanona.

Vide, US 5364866, WO93/09276 e WO95/11680, as quais são aqui incorporadas por referência neste pedido.

P88, um metabólito preferido, é 1-[4-[3-[4-(6-flúor-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propóxi]-3-metoxifenil]etanol.

Iloperidona possui afinidade de moderada a alta por um amplo espectro de receptores de monoaminas e atua como antagonista em receptores selecionados dopaminérgicos, serotoninérgicos e adrenérgicos. Possui

alta afinidade ( $K_d < 10$  nM) por receptores 5-HT<sub>2A</sub>, Ne<sub>a1</sub>, Ne<sub>a2c</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> e 5-HT<sub>1A</sub>, e moderada ( $K_d$  10-100 nM) por outros receptores dopaminérgicos, adrenérgicos e serotoninérgicos, incluindo 5-HT<sub>1A</sub>.

5 Uma quantidade eficaz de iloperidona, ou de um metabólito ativo da mesma, pode ser administrada a um animal (tipicamente, um ser humano, porém outros animais, por exemplo, animais de fazenda, de estimação e de corrida, podem ser tratados também), por algumas vias. Uma quantidade eficaz é aquela que, durante o curso terapêutico, apresentará efeito preventivo ou de melhora sobre um distúrbio depressivo ou sintoma do mesmo. Por  
10 exemplo, quantidade eficaz é aquela que previne a ocorrência ou recorrência de sintomas de distúrbio depressivo no mesmo grau de inibidores seletivos da recaptação de serotonina, como fluoxetina, paroxetina, sertralina, etc.

Uma quantidade eficaz pode variar quantitativamente, por exemplo, dependendo do paciente, a gravidade do distúrbio ou sintoma sendo  
15 tratado e a via de administração. Essa dose pode ser determinada por estudos de rotina. Em geral, para administração sistêmica, por exemplo, administração oral, um ponto de referência para dosagem é a dose de iloperidona ou de um metabólito ativo da mesma utilizada para tratar psicoses ou sintomas destes em seres humanos, ou seja, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 24 mg, de preferência, de aproximadamente 16 mg a aproximadamente 24 mg de iloperidona, ou de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 24 mg, de preferência, de aproximadamente 12 mg a aproximadamente 16 mg de P88, quando administrado por via oral.  
20

Ficará entendido que o protocolo de dosagem, incluindo a quantidade de iloperidona ou de metabólito ativo da mesma eficazmente administrada, será determinado por um médico à luz das circunstâncias relevantes que incluem, por exemplo, a condição a ser tratada, a via escolhida para administração, a idade, peso e resposta individual do paciente e a gravidade dos sintomas do paciente. Os pacientes devem, evidentemente, serem monitorados quanto a possíveis eventos adversos.  
25  
30

Para uso terapêutico ou profilático, iloperidona ou metabólito ativo da mesma serão administrados em forma de composição farmacêutica,

compreendendo como o (ou um dos) ingrediente ativo essencial, pelo menos, um destes compostos, associado a veículo sólido ou líquido farmacêuticamente aceitável e, opcionalmente, adjuvantes e excipientes farmacêuticamente aceitáveis, empregando técnicas convencionais e padrão.

- 5 Composições farmacêuticas úteis na prática desta invenção incluem apresentações farmacêuticas para administrações orais, parenterais (incluindo subcutânea, intramuscular, intradérmica e intravenosa), transdérmicas, brônquicas ou nasais. Portanto, se for utilizado um veículo sólido, o preparado pode ser em forma de comprimidos, colocado em cápsula gelatinosa dura em forma de pó ou pélete, ou na forma de pastilha ou pílula. O
- 10 veículo sólido pode conter excipientes convencionais, como agentes de aglutinação, diluentes, lubrificantes de comprimidos, desintegrantes, umidificantes e similares. O comprimido pode ser, se desejado, revestido por película, empregando técnicas convencionais. Se for empregado veículo líquido, o
- 15 preparado pode estar em forma de xarope, emulsão, cápsula gelatinosa mole, veículo estéril para injetáveis, suspensão líquida aquosa ou não-aquosa, ou pode ser um produto seco para reconstituição com água ou outro veículo adequado antes do uso. Preparados líquidos podem conter aditivos convencionais, como agentes suspensores, agentes emulsificantes, agentes umidificantes, veículo não-aquoso (inclusive óleos comestíveis), conservantes,
- 20 bem como agentes aromatizantes e/ou corantes. Para administração parenteral, um veículo compreenderá normalmente água estéril, pelo menos em grande parte, embora soluções salinas, soluções glicosadas e similares possam ser utilizadas. Suspensões injetáveis podem ser também utilizadas, em
- 25 cujo caso, agentes suspensores convencionais poderão ser empregados. Conservantes convencionais, agentes de tamponamento e similares podem ser adicionados também às apresentações farmacêuticas parenterais. As composições farmacêuticas podem ser preparadas por técnicas convencionais, apropriadas para o preparado desejado, contendo quantidades apropriadas de loperidona ou de um metabólito ativo desta. Vide, por exemplo,
- 30 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 17<sup>a</sup> edição, 1985.

Na preparação de composições farmacêuticas para uso na invenção, o ingrediente ativo ou os ingredientes ativos estarão, geralmente, misturados com um veículo, diluídos por um veículo, ou contidos dentro de um veículo, o qual pode ser na forma de cápsula, sachê, papel ou outro recipiente. Quando servir como diluente, o veículo poderá ser de material sólido, semi-sólido ou líquido, atuando como veículo, excipiente ou meio para o ingrediente ativo. Por conseguinte, a composição pode estar em forma de comprimidos, pílulas, pós, pastilhas, sachês, cápsulas, elixires, suspensões, emulsões, soluções, xaropes, aerossóis (como sólido ou em meio líquido), pomadas contendo, por exemplo, até 10% por peso do composto ativo, cápsulas gelatinosas moles e duras, supositórios, soluções estéreis injetáveis e embalagens em pó estéril.

Alguns veículos e diluentes adequados incluem lactose, dextrose, sacarose, sorbitol, manitol, amidos, goma acácia, fosfato de cálcio, alginatos, tragacanta, gelatina, silicato de cálcio, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, celulose, água, xarope, metilcelulose, metil e propilidroxibenzoatos, talco, estearato de magnésio e óleo mineral. As formulações podem incluir adicionalmente agentes lubrificantes, agentes umidificantes, agentes emulsificantes e suspensores, agentes conservantes, agentes adoçantes ou agentes aromatizantes. As composições da invenção podem ser formuladas de maneira a fornecer liberação rápida, prolongada ou retardada do ingrediente ativo, após administração para o paciente.

As composições são formuladas, de preferência, em apresentação de dose unitária, cada dose contendo, de preferência, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 24 mg do ingrediente ativo. O termo "apresentação de dose unitária" refere-se a unidades fisicamente distintas, adequadas como doses unitárias para seres humanos e outros mamíferos, cada unidade contendo uma quantidade predeterminada do material ativo, calculada para produzir o efeito profilático ou terapêutico desejado durante um período de tratamento, associado ao veículo farmacêutico requerido. Dessa forma, por exemplo, poderia ser prescrito, para um paciente adulto sofrendo de distúrbio depressivo, de 1 a 4 comprimidos, cada um contendo 1 a 24 mg

de loperidona, a serem ingeridos uma, duas ou três vezes ao dia, e a melhora, em sua condição, poderia ser esperada em aproximadamente uma a aproximadamente 12 semanas.

5 loperidona e seus metabólitos ativos podem ser formulados também em forma de liberação controlada, por exemplo, liberação retardada, prolongada ou pulsátil. Formas de liberação controlada de loperidona e de seus metabólitos ativos são expostas, por exemplo, no pedido de patente US provisional 60/750 229, depositado em 14 de dezembro de 2005, o qual é aqui incorporado por referência neste pedido de patente.

10 Por exemplo, uma formulação de liberação controlada da invenção inclui aquela em que: (i) loperidona ou P-88 dissolve-se em taxa entre aproximadamente 3% e aproximadamente 15% por hora, mais preferivelmente, entre aproximadamente 4% e aproximadamente 13% por hora e, o mais preferível, entre aproximadamente 5% e aproximadamente 7% por hora  
15 em um ensaio convencional de dissolução (por exemplo, solvente aquoso em (1) pH 4,5, (2) pH 6,8 ou (3) HCl a 0,1N, sob condições ambientais), fornecendo, pelo mesmo, uma dose lenta, substancialmente constante de loperidona ou de um metabólito ativo desta por um período entre aproximadamente 16 e aproximadamente 24 horas. Em uma outra concretização, loperidona ou um metabólito ativo desta é liberada em perfil pulsátil, por exemplo, para liberar aproximadamente 25% do fármaco, pouco depois da administração, e aproximadamente 25% do fármaco em mais ou menos 2 horas, 4 horas e 6 horas após a administração, ou para liberar aproximadamente 50% do fármaco pouco depois da administração e aproximadamente  
20 25% do fármaco mais ou menos 4 horas e 6 horas após a administração.

Várias formulações e métodos para administração de loperidona e/ou de seus derivados foram descritos. Por exemplo, a Publicação PCT Nº WO 2004/006886 A2 descreve uma formulação injetável de depósito, compreendendo cristais de loperidona; formulações microencapsuladas de depósito de loperidona e um polímero estereopoliglicólico e polilático de glicose são descritos em U.S. 20030091645; e métodos para a administração de loperidona direcionada para, entre outros, eliminar ou minimizar o pro-  
30



longamento de um intervalo QT corrigido (QTc) eletrocardiográfico, associada a concentrações aumentadas de iloperidona ou de derivados de iloperidona, são descritos no Pedido de Patente U.S. Provisional No. 60/614 798, depositado em 30 de setembro de 2004, todos os quais aqui incorporados por referência neste pedido de patente.

A invenção abrange administração de loperidona ou de um metabólito ativo desta, em combinação a outros agentes, por exemplo, outros agentes de atuação no SNC, como, entre outros, os agentes nas seguintes categorias farmacológicas:

- 10                   . antagonistas de melatonina
- . inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRIs)
- . antagonistas de 5-HT<sub>1A</sub>
- . antagonista de 5-HT<sub>1A</sub>/β-adrenoceptor
- . antagonistas de 5-HT<sub>1B</sub>
- 15                   . antagonistas de 5-HT<sub>2C</sub>
- . Seletivos e não seletivos
- . agonistas de 5-HT<sub>2C</sub>
- . agonistas de 5-HT<sub>6</sub>
- . antagonistas α-2 adrenérgicos
- 20                   . inibidores de recaptação de serotonina e norepinefrina (SNRIs)
- . inibidores da monoamina oxidase (MAOIs)
- . antidepressivos tricíclicos (TCAs)
- . bloqueadores triplos da captação de monoaminas
- . benzodiazepinas
- 25                   . antagonista do receptor NMDA
- . Pirrolinonas
- . Benzotiadiazidas
- . Benzoilpiperidinas
- . Biaril-propil-sulfonamidas
- 30                   . Receptores metabotrópicos de glutamato (mGluRs)
- . antagonistas de GABA
- . antagonistas de NK1

- . antagonistas de NK2
- . antagonistas de CRF1
- . antagonistas da arginina vasopressina V1b
- . antagonistas do receptor MCH
- 5 . antagonistas de NGF
- . antagonistas de BDNF
- . antagonistas de NT-3
- . antagonistas de NT-4
- . antagonistas de CREB
- 10 A título de ilustração e não de limitação, estes agentes são:
  - . agonistas melatonérgicos: melatonina, agomelatina, (1R-Trans)-N-[[2-(2,3-diidro-4-benzofuranil)ciclopropil]metil] propanamida e N-[1-(2,3-diidrobenzofuran-4-il)pirrolidin-3-il]-N-etiluréia], ramelteon, 2-fenilmelatonina, 8-M-PDOT, 2-iodomelatonina, 6-cloromelatonina
- 15 . inibidores da recaptação de serotonina: paroxetina, fluoxetina, sertralina, venlafaxina, citalopram, escitalopram, fluvoxamina, trazodona, nefazodona, milnacipran, desipramina, duloxetina, YM992
  - . antagonistas de SSRI/5-HT1A: WAY-100635, Pindolol
  - . antagonistas de SSRI/5-HT1B: SB-224289
- 20 . antagonistas de SSRI/5-HT2C:
  - . Seletivos: SB242084, RS102221
  - . Não-seletivos: cetanserina, irindalona
  - . agonistas de SSRI/5-HT2C: Org 37684, Ro 60-0175, WAY-161503, YM348, WAY-629, WAY-163909
- 25 . agonistas de SSRI/5-HT6: LY586713, WAY-466, WAY-1811187
  - . antagonistas  $\alpha$ -2 adrenérgicos: mirtazapina (Remeron)
  - . bloqueadores triplos de captação de monoaminas: DOV 21,947
  - . antagonistas do receptor NMDA: MK-801, memantina, cetamina, felbamato, glicina, D-serina, D-cicloserina, L-glutamato, ifenprodil
- 30 . Pirrolidionas: piracetam, aniracetam
  - . tricíclicos: amitriptilina, clomipramina, desipramina, dotiopina, doxepina, imipramina, lofepramina, nortriptilina, protriptilina, trimipramina,

iprindol, opipramol

- . tetracíclicos: maprotilina, mirtazapina, trazodona, nefazodona
- . promotores da recaptação de serotonina: tianeptina,
- . inibidores da monoamina oxidase: harmalina, nialamida, selegi-
- 5 lina, isocarboxazida, iproniazida, mooclobemida, fenelzina, toloxatona, tranil-
- cipromina
- . inibidores da recaptação de dopamina: bupropiona, aminoptina,
- metilfenidato, fenmetrazina, vanoxerina
- . inibidores da recaptação de norepinefrina: atomoxetina, reboxe-
- 10 tina, viloxazina, maprotilina, bupropiona, reboxetina
- . inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina: desipra-
- mina, duloxetina, milnaciprano, nefazodona, venlafaxina
- . Benzotiadiazidas: ciclotiazida
- . Benzoilpiperidinas: CX516, CX546
- 15 . Biaril-propil-sulfonamidas: LY392098, LY404187, LY451646
- . Receptores metabotrópicos do glutamato (mGluRs): 2-metil-6-
- (feniletinil)-piridina (MPEP), 3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)etinil]-piridina (MTEP),
- JNJ16259685, CPCOOEt, MGS0039, LY341495, LY354740, ACPT-1/L-SOP
- (L-serina-O-fosfato), HomoAMPA, N-fenil-7-(hidroxiimino) ciclopropa[b] cro-
- 20 men-1a-carboxamida
- . antagonistas de GABA: CGP36742, CGP56433, CGP56999
- . antagonistas de NK1: GW823296, GW679769, GW597599
- (Vestipitant), R673, CP-122,721, L-759274, GR205171, L733060
- . antagonistas de NK2: SR48968
- 25 . antagonistas de CRF1: DMP696, DMP904, GW876008, A-
- AG561, TS-041, CP-154,526 (antalarmin), SSR125543, R278995/CRA0450,
- R121919
- . Antagonistas de arginina vasopressina V1b: SSR149415
- . antagonistas do receptor MCH: T-226296.
- 30 Em alguns pacientes, segundo relatos é útil aumentar o trata-
- mento antidepressivo com lítio ou triiodotironina.
- Por conseguinte, em uma outra concretização ilustrativa, a in-

venção compreende um kit incluindo uma ou mais doses unitárias farmacêuticas de um antipsicótico e uma ou mais doses unitárias farmacêuticas de um antidepressivo, em que qualquer uma ou ambas, a dose unitária antipsicótica e a dose unitária antidepressiva, podem compreender, respectivamente, um antidepressivo ou um antipsicótico e, opcionalmente, um ou mais ingredientes farmacêuticamente ativos adicionais. Em uma outra concretização, a invenção compreende a administração do antipsicótico e o outro agente ou agentes em intervalos de tempo diferentes, de forma que uma quantidade eficaz de cada um seja mantida na corrente sanguínea do paciente, nas quantidades apropriadas nos tempos apropriados. Este kit poderia facilitar, por exemplo, a administração do antipsicótico a ser tomado em intervalos de tempo diferentes do que aqueles do outro agente ou outros agentes. Em uma concretização correlata, o kit compreende doses unitárias de um agente isolado e outras doses unitárias farmacêuticas, compreendendo ambos os agentes. Nessa maneira, o antipsicótico poderia ser tomado isoladamente, durante o dia, e com o outro agente ou outros agentes de noite.

Quando utilizada nestas combinações, a dose de cada agente é supostamente próxima da mesma, ou menos do que uma quantidade eficaz de cada um isolado. Por exemplo, cada ingrediente farmacêuticamente ativo pode ser administrado em doses de aproximadamente 20% a aproximadamente 80% da dose na qual cada ingrediente seria administrado isoladamente.

Os dois (ou mais) agentes podem ser administrados mais ou menos simultaneamente, ou seja, concomitantemente (por exemplo, em aproximadamente 0 até aproximadamente 5 minutos entre si, de preferência, com aproximadamente um minuto de distância) ou podem ser administrados em tempos diferentes. Por exemplo, em uma característica, a invenção é uma composição farmacêutica compreendendo tanto o agente psicótico como o ou os outros agentes. Esta concretização, por exemplo, compreende uma pílula ou cápsula contendo ambos os ingredientes farmacêuticamente ativos, misturados ou com cada ingrediente farmacêuticamente ativo em

uma parte distinta da pílula ou cápsula.

Por exemplo, as composições podem ser formuladas em apresentação de dose unitária, cada dose contendo ambos os ingredientes ativos. O termo "apresentação de dose unitária" refere-se a unidades fisicamente distintas, adequadas como doses 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 durante um período de tratamento, associado com o veículo farmacêutico requerido. Dessa forma, por exemplo, poderia ser prescrito 1 a 4 comprimidos, para um paciente adulto sofrendo de distúrbio depressivo, a serem ingeridos em uma, duas ou três vezes por dia, e a melhora, em sua condição, poderia ser esperada em aproximadamente uma até aproximadamente 12 semanas.

Apresentações em dose unitária da invenção, compreendendo loperidona, ou um metabólito ativo desta, como o único ingrediente farmacêutico ativo, ou combinada a outro agente, por exemplo, um outro antipsicótico ou antidepressivo, podem ser formuladas também em forma de liberação controlada, por exemplo, liberação retardada, prolongada ou pulsátil. Com esta apresentação, no caso de combinações, a loperidona ou ingrediente ativo desta podem ser liberados nas mesmas taxas e tempos, ou em diferentes, daqueles do outro agente ou agentes.

Embora esta invenção tenha sido descrita em conjunto com as concretizações específicas esboçadas acima, é evidente que muitas alternativas, modificações e variações se tornarão aparentes para versados na técnica, ou são, de outra forma, destinadas a serem abrangidas. De acordo com o mesmo, as concretizações da invenção, conforme apresentadas acima, pretendem ser ilustrações e não limitações. Várias alterações poderão ser efetuadas sem se distanciar do espírito e escopo da invenção, conforme definida nas reivindicações seguintes. Todas as patentes, os pedidos de patente, publicações de patentes, artigos científicos e outros documentos publicados, citados no presente, são aqui incorporados, em sua totalidade, quanto à substância de suas exposições.

## REIVINDICAÇÕES

1. Método para tratamento de um ou mais entre depressão maior, distúrbio obsessivo-compulsivo, distúrbio do pânico, distúrbio de ansiedade social, fobia social, distúrbio de estresse pós-traumático, distúrbio disfórico pré-menstrual, depressão pós-parto, depressão maior, distímia, depressão maior resistente a tratamento, distúrbio bipolar resistente a tratamento e distúrbio generalizado de ansiedade, ou de um sintoma dos mesmos, em um animal, compreendendo a administração interna para o animal de uma quantidade eficaz de loperidona ou de um metabólito ativo da mesma.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, em que o distúrbio é selecionado do grupo consistindo em: distúrbio obsessivo-compulsivo, distúrbio do pânico, distúrbio de ansiedade social, fobia social, distúrbio de estresse pós-traumático, distúrbio disfórico pré-menstrual, distímia e distúrbio de ansiedade generalizado, ou qualquer combinação dos mesmos.

3. Método de acordo com a reivindicação 1, em que os sintomas incluem, pelo menos, um entre os seguintes: estado de humor persistente de tristeza, ansiedade ou de vazio; sentimentos de desesperança; pessimismo; sentimentos de culpa, inutilidade ou desamparo; perda de interesse ou prazer em passatempos e atividades antes apreciados, inclusive em sexo; diminuição da energia, fadiga ou sensação de estar sendo desacelerado; dificuldade em concentração, memória ou tomada de decisões; insônia, despertar em horas matinais ou dormir demais; perda de apetite e/ou peso ou comer em excesso e ganho de peso; pensamentos sobre morte ou suicídio; tentativas de suicídio; inquietação; irritabilidade; sintomas físicos persistentes que não respondem a tratamento, como cefaléias, distúrbios digestivos e dor crônica; ou qualquer combinação dos precedentes.

4. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, compreendendo ainda a administração de uma segunda medicação antipsicótica.

5. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, compreendendo ainda a administração de loperidona ou de um metabólito

lito ativo da mesma, em combinação com um antidepressivo.

6. Método de acordo com a reivindicação 5, em que o antidepressivo é selecionado do grupo consistindo em: agonistas da melatonina, inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRIs), antagonistas de 5-HT<sub>1A</sub>, antagonista de 5-HT<sub>1A</sub>/β-adrenoceptor, antagonistas de 5-HT<sub>1B</sub>, antagonistas seletivos e não seletivos de 5-HT<sub>2C</sub>, agonistas de 5-HT<sub>2C</sub>, agonistas de 5-HT<sub>6</sub>, antagonistas α-2 adrenérgicos, inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina (SNRIs), inibidores da monoamina oxidase (MAOIs), antidepressivos tricíclicos (TCAs), bloqueadores triplos da captação de monoaminas, benzodiazepinas, antagonistas do receptor NMDA, pirrolinonas, benzotiadiazidas, benzoilpiperidinas, biaril-propil-sulfonamidas, receptores metabotrópicos do glutamato (mGluRs), antagonistas de GABA, antagonistas de NK1, antagonistas de NK2, antagonistas de CRF1, antagonistas de arginina vasopressina V1b, antagonistas do receptor MCH, antagonistas de NGF, antagonistas de BDNF, antagonistas de NT-3, antagonistas de NT-4, antagonistas de CREB e combinações de qualquer um ou mais das classes listadas de antidepressivos.

7. Método de acordo com a reivindicação 6, em que o antidepressivo é selecionado do grupo consistindo em: melatonina, (1R-Trans)-N-[[2-(2,3-diidro-4-benzofuranil)ciclopropil]metil] propanamida, N-[1-(2,3-diidrobenezofuran-4-il)pirrolidin-3-il]-N-etiluréia], agomelatina (Valdoxan), ramelteon, 2-fenilmelatonina, 8-M-PDOT, 2-iodomelatonina, 6-cloromelatonina, fluoxetina (Prozac), paroxetina(Paxil), YM992, sertralina (Zoloft), venlafaxina (Effexor), bupropiona (Wellbutrin), reboxetina (Edronax), WAY-100635, Pindolol, SB-224289, SB242084, RS102221, cetanserina, irindalona, Org 37684, Ro 60-0175, WAY-161503, YM348, WAY-629, WAY-163909, LY586713, WAY-466, WAY-1811187, mirtazapina (Remeron), DOV 21,947, MK-801, memantina, cetamina, felbamato, glicina, D-serina, D-cicloserina, L-glutamato, ifenprodil, piracetam, aniracetam, ciclotiazida, CX516, CX546, LY392098, LY404187, LY451646, 2-metil-6-(feniletinil)-piridina (MPEP), 3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)etinil]-piridina (MTEP), JNJ16259685, CPCOOEt, MGS0039, LY341495, LY354740, ACPT-1/L-SOP (L-serina-O-fosfato), Ho-

moAMPA, N-fenil-7-(hidroxiimino) ciclopropa[b] cromen-1a-carboxamida, CGP36742, CGP56433, CGP56999, GW823296, GW679769, GW597599 (Vestipitant), R673, CP-122,721, L-759274, GR205171, L733060, SR48968, DMP696, DMP904, GW876008, AAG561, TS-041, CP-154,526 (antalarmina), SSR125543, R278995/CRA0450, R121919, SSR149415, T-226296, e combinações de qualquer um ou mais dos antidepressivos citados, incluindo quaisquer metabólitos ativos dos mesmos.

8. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, em que o antipsicótico e o antidepressivo são administrados pela mesma via ou diferente, selecionada entre parenteral, intravenosa, intramuscular, bucal, losango, transdérmica e transmucosa.

9. Composição farmacêutica para o tratamento de distúrbio depressivo, compreendendo iloperidona ou um metabólito ativo da mesma, em combinação com outro antipsicótico ou com outro antidepressivo, ou com ambos.

10. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 9, a qual é uma apresentação de dose unitária que compreende a iloperidona ou um metabólito ativo desta e o outro agente ou outros agentes, em quantidades eficazes quando administradas em forma de dose única ou quando administrada em doses múltiplas.

11. Kit compreendendo uma ou mais doses unitárias farmacêuticas de um antipsicótico e uma ou mais doses unitárias farmacêuticas de um antidepressivo, em que qualquer uma ou ambas, a dose unitária do antipsicótico e a dose unitária do antidepressivo podem compreender, respectivamente, um antidepressivo ou um antipsicótico e, opcionalmente, um ou mais ingredientes farmacêuticamente ativos adicionais.

12. Uso de iloperidona para tratar um ou mais entre depressão maior, distúrbio obsessivo-compulsivo, distúrbio do pânico, distúrbio de ansiedade social, fobia social, distúrbio de estresse pós-traumático, distúrbio disfórico pré-menstrual, depressão pós-parto, depressão maior, distímia, depressão maior resistente a tratamento, distúrbio bipolar resistente a tratamento e distúrbio de ansiedade generalizado.



13. Uso de iloperidona de acordo com a reivindicação 12, em que o distúrbio é selecionado do grupo consistindo em: distúrbio obsessivo-compulsivo, distúrbio do pânico, distúrbio de ansiedade social, fobia social, distúrbio de estresse pós-traumático, distúrbio disfórico pré-menstrual, distímia e distúrbio de ansiedade generalizado.

14. Uso de iloperidona para produzir um medicamento destinado ao tratamento de um ou mais entre distúrbio depressivo, distúrbio obsessivo-compulsivo, distúrbio do pânico, distúrbio de ansiedade social, fobia social, distúrbio de estresse pós-traumático, distúrbio disfórico pré-menstrual, distímia e distúrbio de ansiedade generalizado.

15. Uso de acordo com a reivindicação 14, em que o medicamento inclui ainda um antidepressivo.

16. Uso de acordo com a reivindicação 15, em que o antidepressivo é selecionado do grupo consistindo em: agonistas da melatonina, inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRIs), antagonistas de 5-HT<sub>1A</sub>, antagonista de 5-HT<sub>1A</sub>/β-adrenoceptor, antagonistas de 5-HT<sub>1B</sub>, antagonistas seletivos e não seletivos de 5-HT<sub>2C</sub>, agonistas de 5-HT<sub>2C</sub>, agonistas de 5-HT<sub>6</sub>, antagonistas α-2 adrenérgicos, inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina (SNRIs), inibidores da monoamina oxidase (MAOIs), antidepressivos tricíclicos (TCAs), bloqueadores triplos da captação de monoaminas, benzodiazepinas, antagonistas do receptor NMDA, pirrolinonas, benzotiadiazidas, benzoilpiperidinas, biaril-propil-sulfonamidas, receptores metabotrópicos do glutamato (mGluRs), antagonistas de GABA, antagonistas de NK1, antagonistas de NK2, antagonistas de CRF1, antagonistas de arginina vasopressina V1b, antagonistas do receptor MCH, antagonistas de NGF, antagonistas de BDNF, antagonistas de NT-3, antagonistas de NT-4, antagonistas de CREB e combinações de qualquer um ou mais das classes listadas de antidepressivos.

17. Uso de acordo com a reivindicação 16, em que o antidepressivo é selecionado do grupo constituído em: melatonina, (1R-Trans)-N-[[2-(2,3-diidro-4-benzofuranil)ciclopropil]metil] propanamida, N-[1-(2,3-diidrobenezofuran-4-il)pirrolidin-3-il]-N-etiluréia], Agomelatina (Valdoxan), Ra-

melteon, 2-fenilmelatonina, 8-M-PDOT, 2-iodomelatonina, 6-cloromelatonina, fluoxetina (Prozac), paroxetina (Paxil), YM992, sertralina (Zoloft), venlafaxina (Effexor), bupropiona (Wellbutrin), reboxetina (Edronax), WAY-100635, Pindolol, SB-224289, SB242084, RS102221, cetanserina, irindalona, Org

5 37684, Ro 60-0175, WAY-161503, YM348, WAY-629, WAY-163909, LY586713, WAY-466, WAY-1811187, mirtazapina (Remeron), DOV 21,947, MK-801, memantina, cetamina, felbamato, glicina, D-serina, D-cicloserina, L-glutamato, ifenprodil, piracetam, aniracetam, ciclotiazida, CX516, CX546, LY392098, LY404187, LY451646, 2-metil-6-(feniletinil)-piridina (MPEP), 3-

10 [(2-metil-1,3-tiazol-4-il)etinil]-piridina (MTEP), JNJ16259685, CPCOOEt, MGS0039, LY341495, LY354740, ACPT-1/L-SOP (L-serina-O-fosfato), HomoAMPA, N-fenil-7-(hidroxiimino) ciclopropa[b] cromen-1a-carboxamida, CGP36742, CGP56433, CGP56999, GW823296, GW679769, GW597599 (Vestipitant), R673, CP-122,721, L-759274, GR205171, L733060, SR48968,

15 DMP696, DMP904, GW876008, AAG561, TS-041, CP-154,526 (antalarmina), SSR125543, R278995/CRA0450, R121919, SSR149415, T-226296, e combinações de qualquer um ou mais entre os antidepressivos citados, incluindo quaisquer metabólitos ativos dos mesmos.

PI 0711872-4

## RESUMO

Patente de Invenção: "TRATAMENTO PARA DISTÚRBIOS DEPRESSIVOS".

5 A presente invenção refere-se a um método de tratamento de depressão compreendendo a administração de um agonista da melatonina.