



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

(21) PI 0720114-1 A2



(22) Data de Depósito: 05/12/2007
(43) Data da Publicação: 15/04/2014
(RPI 2258)

(51) Int.Cl.:
A61K 31/135
A61K 31/138
A61K 31/4704
A61K 31/535
A61P 3/00

(54) Título: USO DE UM ANTAGONISTA BETA-ADRENÉRGICO E ANTAGONISTA OU AGONISTA PARCIAL DE 5-HT1A COMBINADOS, MÉTODO PARA TRATAR CAQUEXIA, E, ANTAGONISTA BETA-ADRENÉRGICO E ANTAGONISTA OU AGONISTA PARCIAL DE 5-HT1A COMBINADOS

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 05/12/2006 GB 0624282.0

(73) Titular(es): Myotec Therapeutics Limited

(72) Inventor(es): David Cavalla

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT GB2007004644 de 05/12/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/068477 de 12/06/2008

“USO DE UM ANTAGONISTA BETA-ADRENÉRGICO E ANTAGONISTA OU AGONISTA PARCIAL DE 5-HT1A COMBINADOS, MÉTODO PARA TRATAR CAQUEXIA, E, ANTAGONISTA BETA-ADRENÉRGICO E ANTAGONISTA OU AGONISTA PARCIAL DE 5-HT1A COMBINADOS”

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção cai no campo dos compostos ou métodos para o tratamento de caquexia.

Caquexia ocorre de muitas enfermidades de estágio terminal, tais como câncer, falha cardíaca, doenças pulmonares obstrutivas crônicas (COPD), falha hepática, falha renal, acidente vascular, artrite reumatóide, lesão de queimadura severa e HIV/AIDS. Também ocorre no envelhecimento.

Em COPD severa, falha cardíaca, falha hepática e falha renal, aproximadamente 30 % dos pacientes têm caquexia; na falha cardíaca e AIDS a proporção é mais próxima de 10 %.

Caquexia ocorre em aproximadamente 50 % de todos os pacientes com câncer e pode ser tanto como um resultado direto da doença quanto uma consequência de seu tratamento. Considera-se que caquexia pode interferir com radio ou quimioterapia e que seu gerenciamento pode melhorar resultados e fornecer uma sensação de bem estar para pacientes e seus familiares.

Caquexia foi descrita como um estado debilitante de perda de peso involuntário (Uomo et al, J Pâncreas (Online) 2006; 7(2):157-162), embora ainda não exista nenhuma definição formal que concorde. Fearon et al (Am J Clin Nutr 2006;83:1345-50) estabelece

“Pacientes com caquexia avançada são caracterizados por anorexia, saciedade precoce, perda de peso severa, fraqueza, anemia e edema... Com relação à aprovação das terapêuticas inéditas para caquexia, autoridades regulatórias sugerem ser importante não somente mostrar eficácia

para melhor estado nutricional, tal como massa corporal enxuta (LBM), mas também o estado funcional, tal como estado de desempenho... Função física pobre em caquexia pode dizer respeito a muitos fatores, incluindo perda de massa corporal, menor fornecimento de substrato (ingestão de alimento) ou
 5 menor esforço de vontade (fadiga ou depressão); todos os quais foram relacionados, pelo menos em parte, aos efeitos da inflamação sistêmica.”

Embora frequentemente associada a uma enfermidade crônica, caquexia não é sempre associada e também está presente na ausência de em uma doença de base. A caquexia em si é de importância prognostica no
 10 contexto de câncer (Dewys WD et al. Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Méd 1980;69:491-7) e falha cardíaca (Steinborn C, Anker SD, Basic Appl Myol 12 (4): 191-201, 2003); assim, o tratamento de caquexia independentemente da doença de base é de benefício médico. Caquexia não é efetivamente tratada com intervenção nutricional e, assim, é diferente das
 15 desordens alimentares, tal como anorexia. Caquexia também tipicamente envolve perda desproporcional de músculo, enquanto que inanição resulta na perda de gordura (Morley JE et al, Am J Clin Nutr 2006;83:735-43).

Além da perda de peso, caquexia também está associada à fadiga, fraqueza, náusea, menor estado de desempenho e perigo fisiológico de
 20 mudanças na imagem corporal. Tratamentos usados/testados incluem progestinas, corticosteróides, metoclopramida, canabinóides, talidomida, melatonina, clenbuterol, esteróides anabólicos, ácidos graxos ômega 3 e NSAIDs.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

25 A presente invenção fornece um método para tratar caquexia administrando compostos que são antagonistas ou agonistas parciais de receptores tanto beta-adrenérgicos quando de receptores 5-HT1a.

(S)-pindolol, (S)-propanolol, (S)-carteolol, (S)-penbutolol, (S)-alprenolol, tertatolol, (S)-tertatolol, mepindolol, (S)-mepindolol, bopindolol e

(S) bopindolol são compostos preferidos para este propósito. (S)-pindolol é um composto particularmente preferido.

De acordo com a presente invenção, (S)-pindolol [também conhecidos como (-)-pindolol, S(-)- pindolol, S-(-)-1-(1H-indol-4-ilóxi)-3-(1-metiletilamino)propan-2-ol], e (S)-propanolol [também conhecido como (-)-propanolol, S(-)-propanolol, (S)-1-isopropilamino-3-(1-naftilóxi)-2-propanol] que ambos têm afinidade tanto por receptores beta-adrenérgicos quanto receptores 5-HT_{1a}, têm efeitos benéficos em indivíduos que sofrem de caquexia.

Considera-se que compostos preferidos produzem menor alteração na pressão sanguínea comparada a um beta-bloqueador, que reduz a pressão sanguínea. Também considera-se que os compostos preferidos reduzem a fadiga.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A invenção considera o uso de qualquer substância que interage tanto com beta-adrenoceptor quanto com o receptor 5-TH_{1a} tanto como um antagonista quanto um agonista parcial.

Antagonistas de beta-adrenoceptor foram reivindicados para serem usados no tratamento de caquexia, de acordo com EP9947762, cujos conteúdos estão incluídos pela referência. Esta patente refere-se a um método para tratar perda de peso devido a doença de base pela administração de um agente que reduz a atividade do sistema nervoso simpático. WO2006102476 descreve combinações de antagonistas beta adrenérgicos e agentes anti-inflamatórios, tais como NSAIDs (agentes anti-inflamatórios não esteroidais).

As formas racêmicas de pindolol e propanolol são especificamente mencionadas nestas patentes, embora a utilidade dos enantiômeros não seja mencionada.

Da forma aqui usada, e conforme entendido pelos versados na tecnologia, as formas enantioméricas de racematos referem-se às

composições que consistem substancialmente de um único isômero, isto é, substancialmente sem os outros isômeros, contendo pelo menos 90 % de tal único isômero, ou preferivelmente pelo menos 95 % de tal isômero único, ou mais preferivelmente pelo menos 98 % de tal isômero único.

5 Pindolol e propanolol são usados no tratamento de hipertensão e angina como as substâncias racêmicas, RS pindolol e RS propanolol, devido principalmente a sua atividade do receptor beta-adrenérgico. As propriedades farmacológicas da forma-R do pindolol se diferem das do S-enanciômero. Além de uma afinidade para receptores beta adrenérgicos, (S)-pindolol
10 também tem afinidade para receptores 5-HT_{1a} em uma faixa de dosagem similar. Recentemente reportou-se (WO2006030306) que (S)-pindolol não produziu nenhuma alteração na pressão sanguínea em uma maioria de indivíduos saudáveis, enquanto que uma dosagem similar de pindolol racêmico teve o efeito de reduzir a pressão sanguínea diastólica. Assim, (S)-
15 pindolol se comporta ao contrário de um beta-bloqueador convencional, que reduz a pressão sanguínea.

(S)-propanolol interage enantioseletivamente com o receptor 5HT-1a (J. Pharm. Pharmacol. 39, 664-666, (1987) e testes funcionais confirmaram que (S)-propanolol, mas não (R)-propanolol bloqueou os efeitos
20 supressores de agonistas 5-HT_{1a} na queima neuronal da linha de costura dorsal (Eur J Pharmacol. 1986 sep 9;128(3):295-8). Os diferentes efeitos de (S)- e (R)-propanolol também foram observados nos experimentos de fluxo sanguíneo do antebraço (J Cardiovasc Pharmacol. 1995 Feb;25(2):268-72).

A presente invenção utiliza compostos de ação dupla para
25 interagir tanto com receptores beta-adrenérgicos quanto receptores 5-HT_{1a} e como um resultado para fornecer os meios para o tratamento de caquexia, evitando ao mesmo tempo um efeito colateral comum de antagonistas beta-adrenérgicos, a saber fadiga. Em um outro aspecto a invenção utiliza compostos de ação dupla para interagir tanto com receptores beta-

adrenérgicos quanto receptores 5-HT_{1a} para promover ganho de peso, ou reduzir ou prevenir a perda de peso, em pacientes que sofrem de uma enfermidade crônica, incluindo, mas sem limitações câncer, falha cardíaca, doenças pulmonares obstrutivas crônicas (COPD), falha hepática, falha renal, acidente vascular, artrite reumatóide, lesão de queimadura severa e HIV/AIDS, enquanto evita ao mesmo tempo um efeito colateral comum de antagonistas beta-adrenérgicos, a saber fadiga. Tanto antagonistas quanto agonistas parciais destes receptores são considerados pela invenção. Agonistas parciais do receptor beta-adrenérgico foram caracterizados como tendo atividade simpatomimética intrínseca. Modalidades preferidas da invenção incluem os isômeros (S)-pindolol, (S)-propanolol, (S)-carteolol, (S)-penbutolol ou (S)-alprenolol, bem como os racêmicos tertatolol, mepindolol ou bopindolol ou sais destes. A invenção também considera a utilização dos S-enanciômeros de tertatolol, mepindolol ou bopindolol.

Um dos efeitos colaterais de antagonistas de beta-adrenoceptor é fadiga. Este é um problema particular na caquexia, uma vez que manifesta em condições sérias, tais como câncer, falha cardíaca e assim por diante. Por exemplo, terapia com antagonista beta-adrenoceptor permanecer substancialmente insuficiente em pacientes com falha cardíaca, a despeito de seus benefícios de mortalidade provados. A relutância em prescrever estes agentes pode derivar de preocupações sobre sua associação com sintomas de fadiga. De acordo com Ko et al (JAMA 2002; 288:351-7), um aumento de 15 % nos sintomas registrados de fadiga é observado em pacientes com falha cardíaca tratados com antagonistas beta-adrenoceptores.

Em um aspecto, compostos da invenção são particularmente usados no tratamento de caquexia comparado a outros medicamentos que agem somente como antagonistas beta-adrenérgicos em virtude, por exemplo em humanos, da fadiga ser tanto não aumentada quanto em alguns casos pode ser reduzida, enquanto que a eficácia contra perda de peso caquética seja

mantida. Preferivelmente, no indivíduo tratado, fadiga é reduzida.

Em um outro aspecto, compostos da invenção são efetivos contra caquexia na ausência de um efeito na pressão sanguínea, por exemplo em humanos, ou no indivíduo tratado. Isto é importante no contexto de
5 pacientes com câncer que frequentemente têm disfunção do sistema nervoso autônomo.

Para pacientes com câncer, fadiga também pode ser um fator limitante até o ponto ao qual eles podem tolerar radio ou quimioterapia. A melhora da fadiga pode, desta forma, ser um meio de possibilitar tratamento
10 de câncer mais efetivo. Compostos da invenção são considerados particularmente benéficos no tratamento de pacientes com câncer caquéticos que sofrem de fadiga de câncer.

Fadiga, no geral, é uma queixa de saúde comum. Entretanto, é um dos termos mais difíceis de definir, e um sintoma de muitas condições
15 diferentes.

A patente U.S. 6.855.729 propõe (S)- e R(S)-pindolol para o tratamento de fibromialgia e síndromes de fadiga crônica relacionadas. Nesta manifestação de fadiga, a avaliação diagnóstica convencional não revela uma anormalidade estrutural ou bioquímica. Tentativas de elucidar a patofisiologia
20 produziram descobertas inconsistentes e um amplo arranjo de teorias foi levado adiante. Por comparação, a fadiga encontrada em conjunto com enfermidades crônicas, tais como falha cardíaca, câncer, COPD, falha hepática, falha renal e AIDS representa um fenômeno pelo menos parcialmente associado a uma anormalidade bem definida.

A heterogeneidade patofisiológica da condição dá base para uma faixa de abordagens terapêuticas para fadiga, em que um agente que é usado em um tipo de fadiga não é necessariamente usado em um outro tipo. Tratamentos para fadiga, no geral, incluíram suplementos de ferro para anemia, medicações e dispositivos para ajudar na apnéia do sono, medicações para controlar o açúcar
25

sanguíneo, antibióticos para controlar infecção e vitaminas.

Embora a fadiga seja um dos sintomas mais comuns no câncer, bem como falha cardíaca, poucos medicamentos são efetivos no tratamento neste contexto. Psicoestimulantes podem dar uma sensação de bem estar e
5 aumentar o apetite. Entretanto, estes medicamentos também podem causar insônia, euforia e mudanças de humor. Altas dosagens e uso a longo prazo podem causar perda de apetite, pesadelos, insônia, euforia, comportamento paranóico e possíveis problemas cardíacos.

Da forma usada na invenção, as dosagens usuais de (S)-
10 pindolol serão na faixa de 2,5 mg a 50 mg diariamente em dosagens únicas ou divididas, dependendo da resposta terapêutica e da forma farmacêutica. As dosagens usuais de (S)-propanolol serão na faixa de 2,5 mg a 100 mg diariamente em dosagens únicas ou divididas, dependendo da resposta terapêutica e da forma farmacêutica.

15 Várias apresentações farmacêuticas são possíveis, incluindo (mas sem limitações) comprimidos, cápsulas, soluções e suspensões orais e soluções parenterais. Formulações farmacêuticas para uso oral em que a substância ativa é liberada de uma maneira controlada e mais lenta, de maneira tal que o tratamento possa ser administrado menos frequentemente
20 também estão incluídas.

A invenção se destina ao tratamento de mamíferos, incluindo humanos.

A capacidade do pindolol de tratar doença gastrointestinal foi demonstrada em um cenário clínico descrito na patente U.S. 5.324.783 e
25 5.403.848.

Exemplo

Células AH-130 de Yoshida de hepatoma de edema (10^8 células) são inoculadas em ratos Wistar machos de 180-200 g. Alternativamente, animais recebem injeção de salina somente (Sharm). Os

animais são alojados em grupos de três. O dia depois da inoculação os animais são aleatorizados em vários grupos e então recebem tratamento duas vezes ao dia tanto com placebo quanto compostos por um período de até 17 dias. Os pontos finais primários do estudo incluem a estimativa do peso corporal, composição corporal (com e sem tumor) e sobrevivência. O peso dos órgãos é estimado no final do estudo (ou depois da morte) como um ponto final secundário. Além do mais, a atividade locomotora é usada para estimar fadiga usando sistema Supermex (Muromachi, Tóquio, Japão) por um período de 24 horas em gaiolas onde os animais são colocados individualmente (gaiola tipo 3); dados faltosos (se devido à morte) são inseridos como atividade “zero”; uma análise de sensibilidade sem pontos de inserção é adicionalmente realizada. A ingestão de alimento também é medida.

Os resultados são expressos como média $\pm$ SEM no final do estudo exceto onde estabelecido de outra maneira. Dosagens representam dosagem diária total dada por engorda oral.

	Placebo	Bisoprolol 5 mg/kg/d	Bisoprolol 50 mg/kg/d	S-pindolol 0,3 mg/kg/d	S-pindolol 3 mg/kg/d
n	24	14	14	10	10
peso corporal sem tumor (g)	167,92 $\pm$ 8,05	202,0 $\pm$ 16,04	159,18 $\pm$ 9,64	178,89 $\pm$ 17,04	215,10 $\pm$ 19,89
ganho de peso sem tumor (g)	-26,46 $\pm$ 7,72	-5,46 $\pm$ 15,95	-30,30 $\pm$ 10,95	-8,50 $\pm$ 19,19	17,30 $\pm$ 20,08
tecido enxuto sem tumor (g)	132,32 $\pm$ 6,27	158,10 $\pm$ 11,86	124,77 $\pm$ 7,17	152,37 $\pm$ 15,47	171,99 $\pm$ 15,92
ganho de tecido enxuto (g)	-18,45 $\pm$ 6,11	-1,38 $\pm$ 11,31	-28,96 $\pm$ 6,64	-1,17 $\pm$ 15,84	18,90 $\pm$ 16,06
ingestão de alimento no dia 11 (g)	7,83 $\pm$ 1,28	16,00 $\pm$ 3,07	9,94 $\pm$ 2,10	7,75 $\pm$ 5,22	15,33 $\pm$ 3,84
atividade locomotora 24 horas dia 11	320 $\pm$ 46	315 $\pm$ 58	277 $\pm$ 39	361 $\pm$ 38	368 $\pm$ 50

Os resultados claramente mostram que S-pindolol é capaz de reduzir perda de peso caquética em um modelo animal de caquexia de câncer, tendo ao mesmo tempo um efeito positivo na atividade locomotora, como um marcador para fadiga, e também reduzindo o peso do tumor. Em comparação, um bisoprolol bloqueador do receptor beta-adrenérgico padrão é neutro a negativo com relação à atividade locomotora.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um antagonista beta-adrenérgico e antagonista ou agonista parcial de 5-HT1a combinados, caracterizado pelo fato de que diminui fadiga em um mamífero no tratamento de caquexia.

5 2. Método para tratar caquexia, caracterizado pelo fato de que compreende a etapa de administrar ao mamífero um antagonista beta-adrenérgico e antagonista ou agonista parcial de 5-HT1a combinados que diminuem fadiga.

10 3. Uso de um antagonista beta-adrenérgico e antagonista ou agonista parcial de 5-HT1a combinados que diminuem fadiga, caracterizado pelo fato de que é na fabricação de medicamento para o tratamento de caquexia.

15 4. Antagonista beta-adrenérgico e antagonista ou agonista parcial de 5-HT1a combinados que diminuem fadiga, caracterizados pelo fato de que são para uso no tratamento de caquexia.

20 5. Uso, método ou antagonista beta-adrenérgico e antagonista ou agonista parcial de 5-HT1a combinados, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que o antagonista beta-adrenérgico e antagonista ou agonista parcial de 5-HT1a combinados não tem um efeito na pressão sanguínea.

25 6. Uso, método ou antagonista beta-adrenérgico e antagonista ou agonista parcial de 5-HT1a combinados, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o antagonista beta-adrenérgico e antagonista ou agonista parcial de 5-HT1a combinados é (S)-pindolol, (S)-propanolol, (S)-carteolol, (S)-penbutolol, (S)-alprenolol, tertatolol, (S)-tertatolol, mepindolol, (S)-mepindolol, bopindolol ou (S)-bopindolol ou sais destes.

7. Uso, método ou antagonista beta-adrenérgico e antagonista ou agonista parcial de 5-HT1a combinados, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o antagonista beta-adrenérgico e antagonista ou agonista parcial de 5-HT1a combinados é (S)-pindolol.

5 8. Uso, método ou antagonista beta-adrenérgico e antagonista ou agonista parcial de 5-HT1a combinados de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o antagonista beta-adrenérgico e antagonista ou agonista parcial de 5-HT1a combinados é mepindolol ou (S)-mepindolol.

10 9. Uso, método ou antagonista beta-adrenérgico e antagonista ou agonista parcial de 5-HT1a combinados de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o antagonista beta-adrenérgico e antagonista ou agonista parcial de 5-HT1a combinados é bopindolol ou (S)-bopindolol.

15 10. Uso, método ou antagonista beta-adrenérgico e antagonista ou agonista parcial de 5-HT1a combinados de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que a caquexia é devido ao envelhecimento.

20 11. Uso, método ou antagonista beta-adrenérgico e antagonista ou agonista parcial de 5-HT1a combinados de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que a caquexia é devido ao câncer.

25 12. Uso, método ou antagonista beta-adrenérgico e antagonista ou agonista parcial de 5-HT1a combinados de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que a caquexia é devido à falha cardíaca.

13. Uso, método ou antagonista beta-adrenérgico e antagonista ou agonista parcial de 5-HT1a combinados de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que a caquexia é devido ao COPD.

14. Uso, método ou antagonista beta-adrenérgico e antagonista ou agonista parcial de 5-HT1a combinados de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que a caquexia é devido a falha hepática ou cirrose.

5 15. Uso, método ou antagonista beta-adrenérgico e antagonista ou agonista parcial de 5-HT1a combinados de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que a caquexia é devido a acidente vascular.

10 16. Uso, método ou antagonista beta-adrenérgico e antagonista ou agonista parcial de 5-HT1a combinados de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que a caquexia é devido a artrite reumatóide.

15 17. Uso, método ou antagonista beta-adrenérgico e antagonista ou agonista parcial de 5-HT1a combinados de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que a caquexia é devido a lesão de queimadura severa.

20 18. Uso, método ou antagonista beta-adrenérgico e antagonista ou agonista parcial de 5-HT1a combinados de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que a caquexia é devido à falha renal.

 19. Uso, método ou antagonista beta-adrenérgico e antagonista ou agonista parcial de 5-HT1a combinados de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que a caquexia é devido a HIV/AIDS.

25 20. Uso, método ou antagonista beta-adrenérgico e antagonista ou agonista parcial de 5-HT1a combinados de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que a caquexia é encontrada na ausência de uma enfermidade crônica diagnosticada.

 21. Uso, método ou antagonista beta-adrenérgico e antagonista

ou agonista parcial de 5-HT_{1a} combinados de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, caracterizado pelo fato de que o tratamento não reduz a pressão sanguínea do indivíduo.

22. Uso, método ou antagonista beta-adrenérgico e antagonista ou agonista parcial de 5-HT_{1a} combinados de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, caracterizado pelo fato de que a fadiga é associada a falha cardíaca, COPD, câncer, falha renal, falha hepática ou AIDS.

RESUMO

“USO DE UM ANTAGONISTA BETA-ADRENÉRGICO E ANTAGONISTA OU AGONISTA PARCIAL DE 5-HT1A COMBINADOS, MÉTODO PARA TRATAR CAQUEXIA, E, ANTAGONISTA BETA-ADRENÉRGICO E ANTAGONISTA OU AGONISTA PARCIAL DE 5-HT1A COMBINADOS”

A presente invenção diz respeito a meios para a prevenção e tratamento de caquexia e outras enfermidades crônicas incluindo, mas sem limitações, a promoção de ganho de peso, redução ou prevenção de perda de peso pela administração de uma substância que reduz a sensibilidade tanto de receptores beta-adrenérgicos quanto de receptores 5-HT1a. (S)-pindolol, (S)-propanolol, tertatolol ou bopindolol são usados para este propósito.