

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

(21) **PI0708671-7 A2**

(22) Data de Depósito: 22/02/2007
(43) Data da Publicação: 07/06/2011
(RPI 2109)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/195 2006.01
A61K 31/197 2006.01
A61P 25/20 2006.01

(54) Título: **LIGANTES ALFA-2-DELTA PARA SONO NÃO RESTAURADOR**

(30) Prioridade Unionista: 06/03/2006 US 60/779.636

(73) Titular(es): Pfizer Products INC.

(72) Inventor(es): Bruce Gerald McCarthy, Daniele Marie-Claude Ouellet, David Young Mitchell, John Werth Jr., Theresa Papa Stern, Timothy James Griffin

(74) Procurador(es): Nellie Anne Daniel Shores

(86) Pedido Internacional: PCT IB2007000458 de 22/02/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/102058 de 13/09/2007

(57) Resumo: LIGANTES ALFA-2-DELTA PARA SONO NÃO RESTAURADOR. O uso de um ligante alfa-2-delta ou seu sal farmacologicamente aceitável para o tratamento do sono não restaurador é relatado.



PI0708671-7

LIGANTES ALFA-2-DELTA PARA SONO NÃO RESTAURADOR

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Problemas com o sono são prevalentes no mundo todo. Veja Roth, T. et al., Sleep Med 6:487-95 (2005). Quando descrevem problemas do sono, os sujeitos geralmente re-
clamam da dificuldade de iniciar o sono (DIS), da dificuldade de manter o sono (DMS), de
acordar muito cedo de manhã ou de uma combinação destes sintomas. Entretanto, uma
quarta reclamação relacionada ao sono ruim foi descrita nos últimos anos como sono não
restaurador (NRS) – uma sensação de que o episódio de sono não foi reanimador ou restau-
rador, ou como o DSM-IV descreve como sono leve, sem descanso e de baixa qualidade.
Veja, American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disor-
ders (4th ed., Text Revision, 2000).

Reclamações de pacientes sofrendo de NRS incluem dificuldade de acordar de
manhã, fadiga durante o dia, sonolência durante o dia, inabilidade geral para funcionar du-
rante o dia, problemas de concentração, humor prejudicado e fraca performance acadêmico
e no trabalho. Para aqueles que sofrem de NRS, entretanto, estas reclamações podem não
ser o resultado da dificuldade de iniciar ou de manter o sono. Isto foi demonstrado em um
estudo epidemiológico multinacional compreendendo mais de 25.000 indivíduos, que mos-
trou que cerca de 11% da população estudada sofriam de NRS que cerca de 3% da popula-
ção estudada sofria de NRS sem os sintomas clássicos de DIS ou DMS. Veja M. Ohayon,
Arch Intern Med 165:35- 41 (2005).

Ligantes alfa-2-delta ($\alpha 2\delta$) são conhecidos por se ligarem às sub-unidades $\alpha 2\delta$ dos
canais de cálcio. O pedido de patente US publicado No. 2005/0059654 descreve métodos
para tratar depressão em humanos, assim como depressão e uma doença concomitante,
incluindo ansiedade, distúrbios do sono e estresse pós-traumático, compreendendo a admi-
nistração de varias combinações de um ligante $\alpha 2\delta$ com um inibidor da recaptação de sero-
tonina (SSRI) ou com um inibidor seletivo da recaptação de noradrenalina (SNRI), ou am-
bos.

O pedido de patente US publicado No. 2004/0092522 descreve combinações de um
ligante $\alpha 2\delta$ com um inibidor da guanosina 3',5'-monofosfato fosfodiesterase cíclica tipo 5
(PDEV) para uso no tratamento de dor.

O pedido de patente US publicado No. 2004/0180959 descreve o uso de ligantes
 $\alpha 2\delta$ cíclicos para tratar fibromialgia ou fibromialgia e uma doença concomitante, e seu uso
em combinação com um hormônio do crescimento humano ou secretado do hormônio do
crescimento humano para aumentar ondas lentas do sono. O pedido de patente US publica-
do No. 2004/0186177 descreve o uso de ligantes $\alpha 2\delta$ acíclicos para tratar várias doenças,
incluindo fibromialgia e ondas de calor.

O pedido de patente US publicado Nos. 2003/0195251 e 2005/0124668 descreve β -

aminoácidos que se ligam à sub-unidade $\alpha 2\delta$ dos canais de cálcio e são úteis para tratar distúrbios do sistema nervoso central.

O pedido de patente US publicado No 2003/0212133 descreve o uso de ligantes $\alpha 2\delta$ cíclicos para tratar insônia.

5 RESUMO DA INVENÇÃO

Esta invenção se relaciona ao métodos para tratar sono não restaurador (NRS). Para fins desta invenção, NRS é definido como um acordar não reanimador ou não restaurador. Estes sintomas não se devem à dificuldade de iniciar o sono, dificuldade de manter o sono ou acordar muito cedo. NRS não ocorre exclusivamente durante o curso de outro distúrbio do sono ou doença mental e não se deve a efeito fisiológico direto de uma substância ou condição médica geral. Para ser diagnosticado com NRS, um sujeito ou paciente: (a) apresenta aflição ou prejuízo clinicamente significativo social, ocupacional ou em outras áreas do funcionamento diário; (b) não relata (subjetivamente ou objetivamente por polissonografia) dificuldade de iniciar o sono (DIS) ou dificuldade de manter o sono (DMS); e (c) apresenta os sintomas em (a) pelo menos 3 vezes/semana por um período de pelo menos 1 mês.

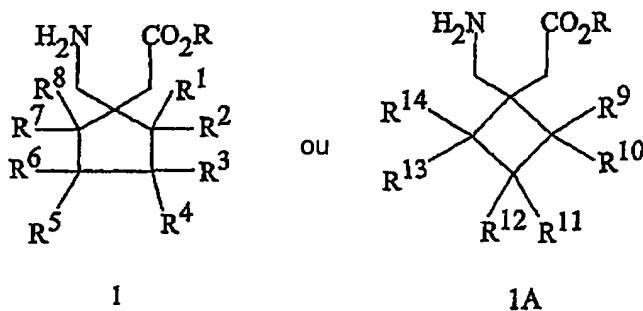
Esta invenção fornece um método para tratar sono não restaurador em um sujeito em necessidade de tal tratamento. O método compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto ou um sal seu farmacologicamente aceitável, no qual o composto (ou seu sal) é um ligante $\alpha 2\delta$.

Um aspecto da invenção fornece o composto que é um γ -aminoácido ou seu sal farmacologicamente aceitável.

Outro aspecto da invenção fornece o composto que é um gabapentina ou seu sal farmacologicamente aceitável.

Outro aspecto da invenção fornece o composto que é um pregabalina ou seu sal farmacologicamente aceitável.

Outro aspecto da invenção fornece o ligante $\alpha 2\delta$ que é um composto da fórmula 1 ou 1A,



ou um de seus sais farmaceuticamente aceitáveis onde:

R é hidrogênio ou um alquil reto ou ramificado possuindo de 1 a 4 átomos de carbono; e R1 a R14 são selecionados independentemente de hidrogênio, alquil ramificado ou reto de 1 a 6 átomos de carbono, fenil, benzil, fluor, cloro, bromo, hidroxil, hidroximetil, amino, aminometil, trifluormetil, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{15}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^{15}$, ou $-\text{OR}^{15}$, onde R15 é um alquil ramificado ou reto de 1 a 6 átomos de carbono, fenil ou benzil, e R1 a R8 não são simultaneamente hidrogênio.

Outro aspecto da invenção fornece o composto que é ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4- dimetil-ciclopentil)-acético ou seu sal farmaceuticamente aceitável.

Outro aspecto da invenção fornece o composto aminoácido ou seu sal farmaceuticamente aceitável.

Esta invenção também fornece um método para tratar sono não restaurador em um sujeito em necessidade do tratamento, o método compreende:

diagnosticar o sujeito com sono não restaurador, e

administrar ao sujeito uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto, ou um de seus sais farmaceuticamente aceitáveis, no qual o composto (ou seu sal) é um ligante $\alpha 2\delta$.

Em um aspecto da invenção, o composto é selecionado de ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4- dimetil-ciclopentil)-acético, gabapentina e pregabalina ou um sal farmaceuticamente aceitável dos compostos anteriores.

Compostos úteis são ligantes $\alpha 2\delta$, e incluem compostos descritos nos pedidos de patentes publicados nos Estados Unidos Nos. 2005/0059654, 2004/0092522, 2004/0180959, 2004/0186177, 2003/0195251, 2005/0124668, e 2003/0212133, assim como publicado no International Patent Application No. WO 04,054,566.

Compostos úteis incluem ligantes $\alpha 2\delta$ ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4- dimetil-ciclopentil)-acético, ácido (1-aminometil-cicloexil)-acético (gabapentina) e o enantiômero S-(+) do ácido 4-amino-3-(2-metilpropil) butanóico (pregabalina).

Métodos para determinar se um composto particular é um ligante $\alpha 2\delta$ (isto é, se um composto particular se liga à sub-unidade $\alpha 2\delta$ de um canal de cálcio) inclui aqueles descritos em . S. Gee et al., J. Biol. Chem. 271 :5768-5776 (1996); E. Marais et al., Mol. Pharmacol. 59:1243-1248 (2001); H. C. Gong et al., J. Membr. Biol. 184:35-43 (2001); e N. Qin et al., Mol. Pharmacol. 62:485-496 (2002). Compostos úteis geralmente exibem um IC_{50} (concentração em 50% de inibição) de cerca de 1 μM ou menos ou cerca de 0,5 μM ou menos.

Compostos úteis incluem todos os complexos farmaceuticamente aceitáveis, sais, solvatos e seus hidratos, assim como todos os estereoisômeros, tautômeros e suas formas polimórficas, incluindo todas as formas cristalinas e amorfas, sendo elas puras, substancialmente puras ou misturas. Compostos úteis também podem ser combinados com outros

agentes, incluindo agentes que melhorem os efeitos indutores do sono. Tais agentes incluem melatonina, triptofano, valeriano, passiflora, anti-histamínicos como hidrocloreto de difenildramina ou succinato de doxilamina, benzodiazepinas e hipnóticos não benzodiazepínicos.

5 DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A menos que indicado de outro modo, este relato usa as definições fornecidas abaixo. Algumas das definições e formulas podem incluir um traço ("-") para indicar uma ligação entre átomos em um ponto de ligação a um atomo nomeado ou não ou grupo de átomos.

10 Grupos "substituídos" são aqueles nos quais um ou mais átomos de hidrogênio foram substituídos com um ou mais átomos ou grupos não hidrogênio, de modo que as necessidades de valência sejam satisfeitas e que um composto quimicamente estável resulte da substituição.

15 "Cerca" ou "aproximadamente" quando usado em conexão com uma variável numérica mesurável, se refere ao valor indicado da variável e a todos os valores da variável que está dentro do erro experimental do valor indicado (por exemplo, dentro do intervalo de confiança de 95% para a média) ou dentro de ± 10 por cento do valor indicado, o que for maior.

"alquil" se refere a grupos hidrocarbonetos ramificados ou não possuindo de 1 a 6 átomos de carbono e inclui metil, etil, propil, isopropil, butil, 2-butil, tert-butil e pentil.

20 "Alcoxi" se refere a alquil-O-, onde alquil está definido acima, e inclui metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, 2-butoxi, tert-butoxi e pentiloxi.

"Carbaalcoxi" se refere ao carboxi-C(O)-, onde alcoxi está definido acima, e inclui metoxicarbonil, etoxicarbonil, isopropoxicarbonil, butoxicarbonil, 2-butoxicarbonil, tert-butoxicarbonil e pentiloxicarbonil.

25 "γ-aminoácido" se refere a um composto com um radical monovalente ou divalente selecionado de (ácido 4-amino-butanóico)-3-il e (ácido 4-amino-butanóico)-3,3-dilil, respectivamente.

"β-aminoácido" se refere a um composto com um radical monovalente selecionado de (ácido 3-amino-propanóico)-3-il.

30 Benzil e outros grupos fenil podem ser não substituídos ou substituídos com de 1 a 3 substituintes selecionados de hidroxil, carboxil, carboalcoxi, halogênio, -CF₃, nitro, alquil e alcoxi. Substituintes preferidos incluem um ou mais halogênios.

"Sujeito" se refere a um mamífero, incluindo um humano.

35 Substancias "farmaceuticamente aceitáveis" se referem àquelas substancias que são dentro ao escopo do julgamento médico adequadas para uso em contato com uma razão risco-benefício razoável, e que sejam efetivos para o uso pretendido.

"tratar" se refere a reverter, aliviar, inibir o progresso ou evitar uma doença ou con-

dição a qual tais termos se apliquem, ou para reverter, aliviar, inibir o progresso ou evitar um ou mais sintomas de tal doença ou condição.

“Tratamento” se refere ao ato de tratar, conforme definido imediatamente acima.

5 “Droga”, “substância droga”, “ingrediente farmacologicamente ativo”, e equivalente, se refere a um composto (por exemplo, compostos da fórmula 1 e fórmula 1A, e os compostos especificamente nomeados acima) que podem ser usados para tratar um sujeito com necessidade de tratamento.

10 “Quantidade terapeuticamente efetiva” de uma droga se refere a quantidade da droga que pode ser usada para tratar um sujeito e pode depender do peso e da idade do sujeito e da rota de administração, entre outras coisas.

Substâncias “inertes” se referem àquelas substâncias que podem influenciar a biodisponibilidade da droga, mas que são de outro modo farmacologicamente inativo.

“Excipiente” ou “adjuvante” se refere a qualquer substância inerte.

15 “Composição farmacêutica” se refere a combinação de uma ou mais drogas e um ou mais excipientes.

20 “Produto da droga”, “forma de dosagem farmacêutica”, “forma de dosagem”, “forma de dosagem final” e equivalente, se refere a uma composição farmacêutica que é administrada a um sujeito em necessidade e geralmente pode estar na forma de tabletes, cápsula, sachê contendo pó ou grânulos, soluções líquidas ou suspensões, adesivos, filmes e equivalentes.

Muitos dos componentes que são úteis para tratar NRS, incluem compostos representados pela Fórmula 1, fórmula 1A, e compostos especificamente nomeados acima, podem formar complexos, sais, solvatos e hidratos farmacologicamente aceitáveis. Estes sais incluem sais de adição ácida (incluindo di-ácidos) e sais base. Sais com adição ácida farmacologicamente aceitáveis incluem sais não tóxicos derivados de ácidos inorgânicos como ácido hidrocloreto e ácido fosfórico, assim como sais não tóxicos derivados de ácidos orgânicos, como ácidos alifáticos mono- e dicarboxílico, ácido alconóico fenil-substituído, ácido hidroxi alcanóico, ácido alcanedióico, ácido aromático, ácido alifático e aromático sulfônico, etc. Tais sais incluem sais de acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato, carbonato, bisulfato, sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorophosphato, hibenzato, hidrocloreto/clorido, hidrobrometo/brometo, hidriodeto/iodeto, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naphtilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato, hidrogênio fosfato, dihidrogen fosfato, piroglutamato, sacarato, 35 stearato, succinato, tannato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato e xinofoato.

Sais de base farmacologicamente aceitáveis incluem sais não tóxicos derivados de bases, incluindo cátions metálicos, como um cátion alcalino ou alcalino terroso, assim como

aminas. Exemplos de cátions metálicos adequados incluem sódio (Na^+), potássio (K^+), magnésio (Mg^{2+}), cálcio (Ca^{2+}), zinco (Zn^{2+}), e alumínio (Al^{3+}). Exemplos de aminas adequadas incluem arginina, N,N'-dibenziletilenediamina, cloroprocaina, colina, dietilamina, dietanolamina, diciclohexilamina, etilenediamina, glicina, lisina, N-metilglucamina, olamina, 2-amino-2-hidroxi-1-propano-1,3-diol, e procaina. Para uma discussão de sais com adição de ácido e base úteis, veja S. M. Berge et al., "Pharmaceutical Salts," 66 J. Pharm. Sci. 1-19 (1977); Veja também Stahl e Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (2002).

Sais farmacologicamente aceitáveis podem ser preparados usando vários métodos. Por exemplo, pode-se reagir um composto da fórmula 1 com um ácido ou base apropriado para dar o sal desejado. Pode-se também reagir um precursor do composto da fórmula 1 com um ácido ou base para remover um grupo protetor ácido- ou base-lável ou para abrir uma lactona ou grupo lactâmico do precursor. Adicionalmente, pode-se converter um sal do composto da fórmula 1 em outro sal através do tratamento com um ácido ou base apropriado ou pelo contato com uma resina de troca de íons. Após a reação, pode-se isolar o sal por filtração se ele precipitar da solução, ou por evaporação para recuperar o sal. O grau de ionização do sal pode variar de completamente ionizado para quase não ionizado.

Os compostos usados para tratar NRS também podem existir nas formas solvatadas e não solvatadas. O termo "solvato" descreve um complexo molecular compreendendo o composto e um ou mais moléculas solventes farmacologicamente aceitáveis (por exemplo, EtOH). O termo "hidrato" é um solvato no qual o solvente pode ser isotopicamente substituído (por exemplo, D₂O, de-acetone, d₆-DMSO).

Os compostos usados para tratar NRS também podem existir como complexos multi-componentes (diferente de sais e solvatos) no qual o composto (droga) e pelo menos outro componente estão presentes em quantidades estequiométricas ou não estequiométricas. Complexos deste tipo incluem clatratos (complexos de inclusão droga-hospedeiro e co-cristais. Os últimos são tipicamente definidos como complexos cristalinos de constituintes moleculares neutros que são ligados pelas interações não covalentes, mas também poderia ser um complexo de uma molécula neutra com um sal. Co-cristais podem ser preparados derretendo a cristalização, recristalização a partir de solventes ou por unir fisicamente os componentes. Veja, por exemplo, O. Almarsson and M. J. Zaworotko, Chem. Commun. 17:1889-1896 (2004). Para uma revisão geral de complexos multi-componentes, veja J. K. Halebian, J. Pharm. Sci. 64(8):1269-88 (1975).

Todas as referências aos compostos, incluindo compostos da fórmula 1, fórmula 1A e compostos descritos e nomeados na especificação, geralmente incluem todos os polimorfos e cristais, pró-drogas, metabólitos, estereoisômeros e seus tautômeros, assim como todos os seus compostos isotopicamente marcados.

“Pró-drogas” se refere aos compostos possuindo pouca ou nenhuma atividade farmacológica que pode, quando metabolizado in vivo, se converter a compostos com atividade farmacológica desejada. Pró-drogas podem ser prearadas pela substituição das funcionalidades apropriadas presentes nos compostos farmacologicamente ativos com “Pró-frações”, conforme descrito, por exemplo, em H. Bundgaard, *Design of Prodrugs* (1985). Exemplos de 5
pró-drogas incluem derivados ester ou amida de compostos da fórmula 1, fórmula 1A e compostos descritos e nomeados na especificação, possuindo grupos funcionais ácido carboxílico ou amino, respectivamente. Para mais discussão sobre pró-drogas, veja, por exemplo, T. Higuchi and V. Stella “Pro-drugs as Novel Delivery Systems,” *ACS Symposium Series* 10
14 (1975) e E. B. Roche ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design* (1987).

“Metabólitos” se referem a compostos formados in vivo pela administração de compostos farmacologicamente ativos. Exemplos incluem hidroximetil, hidroxil, amina secundária, amina primária, fenol e ácido carboxílico derivados de compostos da fórmula 1, fórmula 1A e compostos descritos e nomeados na especificação, possuindo grupos metil, alcoxi, 15
amina terciária, amina secundária, fenil e amida, respectivamente.

Certos compostos descritos aqui podem ter estereoisômeros. Alguns destes compostos podem existir como enantiômeros únicos (compostos enantiopuros) ou misturas de enantiômeros (amostras enriquecidas e rancêmicas), que dependendo do excesso relativo de um enantiômero em relação ao outro em uma amostra, pode apresentar atividade ótica. 20
Tais estereoisômeros, que não são imagens de espelho superpostas, possuem um eixo estereogênico ou um ou mais centros estereogênicos (isto é quiralidade). Outros compostos podem ser estereoisômeros que não são imagens de espelho. Tais estereoisômeros que são conhecidos como diastereoisômeros, podem ser quiral ou aquiral (não contém centro estereogênico). Eles incluem moléculas contendo um grupo alquênico ou cíclico, de modo que 25
estereoisômeros cis-trans (ou Z/E) são possíveis, ou moléculas contendo dois ou mais centros estereogênicos, nos quais a inversão de um único centro estereogênico gera um diastereoisômero correspondente. A menos que afirmado ou que esteja claro de outro modo (por exemplo, pelo uso de estereoligações, descrição de estereocentro, etc.), o escopo da invenção e relatório geralmente incluem o composto de referência e seu estereoisômero, sejam 30
eles puros (por exemplo, enantiopuros) ou misturas (por exemplo, enantiomericamente enriquecido ou racêmico).

“Tautômeros” se refere a isômeros estruturais que são interconvertíveis via uma barreira de baixa energia. Isomerismo tautomérico (tautomerismo) pode ter a forma do tautomerismo do próton no qual o composto contém, por exemplo, um grupo imino, ceto, oximo, 35
ou tautomerismo de valência no qual o composto contém uma fração aromática.

Compostos descritos aqui também incluem todas as variações isotópicas farmacologicamente aceitáveis, nas quais pelo menos um átomo é substituído por um átomo possuindo

do o mesmo número atômico, mas uma massa atômica diferente da massa atômica usualmente encontrada na natureza. Isótopos adequados para a inclusão em compostos incluem, por exemplo, isótopos de hidrogênio, como ^2H e ^3H ; isótopos de carbono, como ^{11}C , ^{13}C e ^{14}C ; isótopos de nitrogênio, como ^{13}N e ^{15}N ; isótopos de oxigênio, como ^{15}O , ^{17}O e ^{18}O ; isótopos de enxofre, como ^{35}S ; isótopos de fluor, como ^{18}F ; isótopos de cloro, como ^{36}Cl , e isótopos de iodo, como ^{123}I e ^{125}I . O uso de variações isotópicas (por exemplo, deutério, ^2H) pode gerar certas vantagens terapêuticas resultando em uma maior estabilidade metabólica, por exemplo, aumento na meia-vida in vivo ou redução das necessidades de dose. Além disso, certas variações isotópicas dos compostos relatados podem incorporar um isótopo radioativo (por exemplo, tritium, ^3H ou ^{14}C), que pode ser útil em estudos de distribuição tecidual de drogas e/ou substrato. Substituição com isótopos emissores de positron, como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O e ^{13}N , podem ser úteis em estudos de Positron Emission Topography (PET) para examinar a ocupação de receptor de substrato. Compostos marcados isotipicamente podem ser preparados por processos análogos aos descritos em outros lugares no relatório usando um reagente isotopicamente marcado apropriado no lugar de um reagente não marcado.

Compostos da fórmula 1, fórmula 1A e compostos descritos e nomeados acima, e seus complexos, sais, hidratos e solvatos farmaceuticamente aceitáveis, devem ser avaliados por suas propriedades biofarmacêuticas, como solubilidade e estabilidade em solução versus pH, permeabilidade e equivalente, para selecionar uma dose e rota de administração apropriadas. Compostos que são para uso farmacêutico podem ser administrados como produtos cristalinos ou amorfos, e pode ser obtida, por exemplo, como sólidos, pós ou filmes por métodos como precipitação, cristalização, secagem por congelamento, secagem por spray, secagem por evaporação, secagem por microondas ou secagem por frequência de rádio.

Os compostos usados para tratar NRS podem ser preparados e administrados em uma grande variedade de formas de dose oral e parenteral. Portanto, os compostos podem ser administrados por injeção, isto é, intravenosamente, intramuscularmente, intracutaneamente, sub-cutaneamente, intra-duodenalmente ou intraperitonealmente. Além disso, os compostos da presente invenção podem ser administrados por inalação, por exemplo, intranasalmente. Além disso, os compostos podem ser administrados transdermalmente. Quando descreve forma de dose, o ingrediente farmaceuticamente ativo se refere os compostos da fórmula 1. fórmula 1A e compostos descritos e nomeados na especificação assim como seus complexos farmaceuticamente aceitáveis, sais, solvatos e hidratos.

Além do ingrediente farmacêutico ativo (API), as composições farmacêuticas incluem veículos aceitáveis farmaceuticamente que podem ser sólido ou líquido. Formas de dose sólidas incluem pó, tabletes, pílulas, cápsulas, adesivos, supositórios e grânulos dispersíveis. Um veículo sólido é geralmente inerte e pode compreender uma ou mais substâncias

(excipientes)quem também pode atuar, por exemplo, como diluentes, agentes de sabor, ligantes, conservantes, agentes desintegrador de tablete ou um material de encapsular. Para pós, o API é tipicamente misturado com o veículo com as propriedades de ligação necessárias em proporções adequadas e compactado na forma e tamanho desejado.

5 Pós e tabletes geralmente conte, cerca de 5% a cerca de 70% de API baseado no peso. Excipientes adequados incluem carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, açúcar, lactose, pectina, dextrina, amido, gelatina, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, cera de baixo ponto de fusão, manteiga de cação e equivalente. O termo “preparação” pode incluir a formulação de API com material de encapsulação como um veículo que
10 fornece uma cápsula na qual o componente ativo, com ou sem outros veículos, é envolto por um veículo, que está em associação com ele. Tabletes, pós, cápsulas, adesivos podem ser usados como formas de dose sólida adequadas para a administração oral.

 Para preparar supositórios, uma cera de baixo ponto de fusão, como uma mistura de glicerídeos de ácido graxo ou manteiga de cacau, se derretido primeiro, e o API é disper-
15 so homogeneamente aqui, misturando. A mistura homogênea é então colocado em moldes de tamanho conveniente, deixado esfriar e portanto solidificar.

 Composições farmacêuticas líquida incluem soluções, suspensões e emulsões, que compreende, por exemplo, água ou soluções aquosas de propilenoglicol. Preparações líquidas adequadas para a injeção parenteral podem ser formuladas na solução de polietilenoglicol aquoso.
20

 Soluções aquosas adequadas para uso oral podem ser preparadas dissolvendo o API em aagua e adicionando corantes aromatizantes, estabilizantes e espessantes adequados conforme desejado. Suspensões aquosas podem ser feitas dispersando API finalmente dividido em água com material viscoso, como gomas naturais e sintéticas, resinas, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio e outros agentes de suspensão.
25

 Composições farmacêuticas úteis também incluem preparações sólidas que são para ser convertido, pouco antes do uso, para composições farmacêuticas líquidas adequadas para a administração oral. Tais doses líquidas incluem soluções, suspensões e emulsões. Estas preparações podem conter, além do API, corantes, aromatizantes, estabilizantes, tampões, adoçantes naturais e artificiais, dispersantes, espessantes, agentes solubilizantes e equivalente.
30

 A composição farmacêutica é preferivelmente na forma de unidade. Em tais casos, a composição farmacêutica é sub-dividida em doses unitárias contendo quantidades apropriadas do API. A unidade da dose pode ser uma preparação empacotada, o pacote contendo quantidades discretas da preparação, como tabletes, casulas e pós empacotados em frascos ou ampolas. Além disso, a unidade da dose pode ser uma cápsula, tablete, adesivo sozinho ou pode ser o número apropriado de qualquer um destes na forma empacotada.
35

A quantidade do componente ativo em uma unidade de dose pode ser variada ou ajustada de 0,1 mg a 1 g de acordo com a aplicação particular e a potência do componente ativo. Para tratar NRS, a droga é tipicamente administrada uma vez por dia antes de dormir, como por exemplo, cápsulas ou tabletes contendo 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg ou 500 mg de API. A composição pode, se desejado, conter outros agentes terapêuticos compatíveis.

Para uso terapêutico, os compostos utilizados no método relatado pode ser administrado em uma dose inicial de cerca de 0,01 mg/kg diariamente a cerca de 100 mg/kg diariamente. Uma faixa diária da dose de cerca de 0,02 mg/kg a cerca de 10 mg/kg é típico. As doses, entretanto, podem variar dependendo das necessidades do paciente, a severidade da condição a ser tratada e o composto sendo empregado. A determinação da dose adequada para uma situação em particular está dentro das competências de um profissional da hora. Em alguns casos, o tratamento é iniciado com doses menores que são menos do que a dose ótima do composto. Daí em diante, a dose é aumentada em pequenas quantidades até que o efeito ótimo sob as circunstâncias seja alcançado.

EXEMPLO

O seguinte exemplo tem a intenção de ser ilustrativo e não limitante e representa uma modalidade específica da presente invenção. O termo "COMPOSTO A" se refere ao ligante ácido $\alpha 2\delta$ (3S,4S)-(1- aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético.

METODOLOGIA

PROJETO DO ESTUDO. Um estudo aleatório, duplo-cego, placebo- e ativo-cotrolado, multicentro, cruzado de 4 grupos foi realizado para avaliar os efeitos do COMPOSTO A em uma população NRS. Sujeitos com NRS que satisfaziam os requisitos de seleção foram inicialmente randomizados no estudo e receberam 1 dos 4 tratamentos (COMPOSTO A 25 mg, COMPOSTO A 50 mg, zolpidem 10 mg ou placebo) diariamente por 2 semanas seguido de um período de 1 semana de eliminação. Os sujeitos foram subsequentemente cruzados 3 vezes para receber os tratamentos remanescentes, cada por 2 semanas seguido de um período de 1 semana de eliminação. Cada sujeito recebeu dose oral (cápsula cega), 1 hora antes de dormir com COMPOSTO A ou placebo, ou 30 minutos antes de dormir com zolpidem ou placebo. Cada tratamento foi administrado pelo menos 2 horas depois de uma refeição.

DIAGNÓSTICO E PRINCIPAIS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO. Os sujeitos selecionados para o estudo eram homens e/ou mulheres não grávidas e não lactantes com idade entre 18 e 64 anos, inclusive, que regularmente (≥ 3 vezes/semana) acordavam não restaurado ou não reanimado pelo menos pelos últimos 3 meses, causando distúrbios ou prejuízos sociais, ocupacionais ou em outras áreas importantes do funcionamento diário.

AVALIAÇÕES DA EFICÁCIA E SEGURANÇA. O ponto de checagem primário nes-

te estudo foi a pontuação total Questionário do Sono Restaurador-Semanalmente (RSQ-W) no fim de cada período de 2 semanas de tratamento. O RSQ-W, abaixo, é uma medida do relato do paciente da reanimação da manhã na semana anterior no qual grandes valores da pontuação total correspondem à reanimação maior. Todos os pontos de checagem de eficiência restantes foram considerados secundários. Dados de segurança, incluindo informação sobre efeitos adversos, valores clínicos laboratoriais, exames físicos, sinais vitais e eletrocardiogramas (ECGs) foram coletados durante o estudo.

MÉTODOS ESTATÍSTICOS. O grupo de Análise Total foi usado nas análises de todos os pontos de checagem de eficiência. O Grupo de Análise Total consistiu de todos os sujeitos randomizados que tomaram qualquer medicação do estudo e que tem uma linha de base com pelo menos 1 medida pós-linha de base em pelo menos 1 variável de eficiência. O Grupo de Análise Por-Protocolo foi usado para análise de sensibilidade de certos pontos de checagem de eficiência conforme apropriado. O grupo de Análise Por-protocolo incluiu todos os sujeitos do grupo de Análise Total que não tinham grandes problemas de desvio de protocolo. Desvio de protocolo incluíam os principais critérios de inclusão/exclusão avaliados antes da randomização e principais desvios de protocolo ou violações avaliadas após a randomização. Dados parciais para os sujeitos que tomaram o tratamento incorreto (conforme um desvio de protocolo avaliado após a randomização) pode ser incluído na análise dos dados de segurança e consistia de todos os sujeitos randomizados que tomaram qualquer medicação do estudo.

Para o ponto de checagem de eficiência primária, cada tratamento ativo foi comparado ao placebo. Para cada tratamento ativo, a hipótese nula testada foi a que não havia diferença nas médias verdadeiras para este ponto de checagem entre o tratamento ativo e o placebo. Cada comparação foi feita no alfa nominal = 0,05 nível (unilateral), reconhecendo que a probabilidade de cometer pelo menos um erro do tipo I também poderia ser superior a 0,05 mas não mais que 0,15.

RESUMO BASEADO NO MODELO. O ponto de checagem primário neste estudo foi a pontuação total RSQ-W no fim de cada período de 2 semanas de tratamento. Este ponto de checagem foi analisado usando um modelo linear incluindo seqüência, período e tratamento conforme fatores fixados e sujeitos dentro de seqüência e erros de sujeitos como fatores aleatórios. Os efeitos residuais foram explorados e testados no nível nominal de 10% de significância. As comparações em pares foram feitas com base no modelo linear final. Este ponto estima e 90% do intervalo de confiança (Cis) para os efeitos do tratamento ajustado ao placebo foram construídos usando a última média quadrada (LS) e desvios padrões apropriados.

RESUMO DESCRITIVO. Para cada item e pontuação total do RSQ-W, as estatísticas descritivas foram fornecidos por tratamento e visita.

Para fins secundários/exploratórios, certos pontos de checagem de eficiência secundários foram analisados com procedimentos estatísticos baseados em modelo. Para cada um destes pontos de checagem, a hipótese nula foi aquela que não tinha diferença na média verdadeira entre o tratamento ativo e o placebo. A hipótese alternativa correspondente foi aquela que não havia diferença nas médias verdadeiras a favor do tratamento ativo comparado ao placebo, com a compreensão de que a direção da hipótese alternativa unilateral depende da direção do ponto de checagem sendo testado (isto é, a direção da hipótese alternativa unilateral é específica para o ponto de checagem). Todas as comparações são consideradas secundárias/exploratória, e cada foi feita no alfa nominal = 0,05 nível (unilateral). Nenhum ajuste de comparação múltiplo foi feito.

Todos os pontos de checagem de eficiência secundários foram resumidos descritivamente. Para fins secundários/exploratórios, procedimentos estatísticos baseados em modelos apropriados similares àqueles para os pontos de checagem primários foram usados para analisar as seguintes escalas e sub-escalas:

- Questionário do Sono Restaurados – Diário (RSQ-D, abaixo): médias semanais da Pontuação Total;

- Conseqüências diurnas do Questionário do sono (DCSQ): Pontuação Total;

- Avaliação Multidimensional da Fadiga (MAF): Índice de Fadiga Global, Sub-escala de Impacto;

- Questionário do Sono Subjetivo (SSQ): Qualidade do sono;

- Escala de Debilidade de Sheehan (SDS): Pontuação Total;

- SF-36v2: Resumo do Componente Mental, Resumo do Componente Físico, Sub-escala de vitalidade;

- Impressão Global Clínica de Mudança (CGIC): Pontuação de status; e

- Impressão Global do paciente de Mudança (CGIC): Pontuação de status.

Questionário do Sono Restaurador (Semanalmente)

☐ 3 Não Respondido

As questões abaixo são sobre como você se sentiu quando você acordou e iniciou seu dia durante os DIAS PASSADOS. Quando responder às questões pense como você se sentiu cerca de trinta minutos após sair da cama para iniciar seu dia.

Para cada questão, por favor ✓ a opção que melhor indica como você se sente (✓ apenas uma opção por questão).

Durante os últimos 7 dias, quando você acordou e iniciou seu dia, o quanto você se sentiu...	Nem um pouco	Um pouco	Algum	Muito	Completamente
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)

1. Cansado?
2. Sonolento?
3. De bom humor?
4. Descansado?
5. Reanimado ou restaurado?
6. Pronto para iniciar seu dia?
7. Enérgico?
8. Mentalmente alerta?
9. Irritado?

Questionário do Sono Restaurador (RSQ)

☐ 3 Não Respondido

☒ Inglês (US)

Método de administração:

5

☐ 1 O próprio

☐ 2 Assistido

Por favor complete este questionário sobre meia-hora após você levantar de manhã e começar o dia. Tente completar a pesquisa com o mínimo de distração possível. Nós queremos saber como você se sentia todos os dias mesmo que você tenha se sentido do mesmo jeito todos os dias.

10

1. Que horas você acorda e inicia seu dia?

__ : __

Hora Minutos

2. Que horas são neste momento?

15

__ : __

Hora Minutos

Para cada pergunta, por favor ✓ a opção que melhor indica como você se sente (✓ apenas uma opção por questão).

O quanto você se sentiu...	Nem	Um	Algum	Muito	Completamente
	um	pouco	(3)	(4)	(5)
	pouco	(2)			
	(1)				

3. Cansado?

4. Sonolento?

5. De bom humor?

6. Descansado?
7. Reanimado ou restaurado?
8. Pronto para iniciar seu dia?
9. Enérgico?
10. Mentalmente alerta?
11. Irritado?

RESULTADOS

DISPOSIÇÃO DO SUJEITO E DEMOGRAFIA. Um total de 149 sujeitos foram selecionados e 58 sujeitos foram avaliados para o tratamento. Destes, os tratamentos com COMPOSTO A 50 mg e zolpidem foram completados por 51 sujeitos e tratamentos com COMPOSTO A 25 mg e placebo foram completados por 50 sujeitos. Um total de sujeitos descontinuaram o tratamento deste estudo.

RESULTADOS DA EFICÁCIA. Com relação ao parâmetro de eficácia primário, o valor da média estimada (Média LS) para a Pontuação Total RSQ-W para o grupo COMPOSTO A com dose de 25 mg (63,6) foi estatisticamente significativamente diferente do placebo (58,8) e zolpidem (57,7) e a média LS para o grupo COMPOSTO A com dose de 25 mg (62,5) foi estatisticamente significativamente diferente do zolpidem. Zolpidem não foi estatisticamente significativamente diferente do placebo e o COMPOSTO A 50 mg não foi estatisticamente significativamente diferente da dose de 25 mg.

Para os parâmetros de eficiência secundários, a Pontuação Total RSQ-D na semana 2 não mostrou diferenças significativas estatisticamente do placebo para as doses do COMPOSTO A. A dose de 25 mg do COMPOSTO A (61,5) foi estatisticamente significativamente diferente do zolpidem (57,7). As pontuações DCSQ (variando de 85,7 a 87,6, em uma escala de 0 a 100) onde um indicativo de bom funcionamento diurno para todos os grupos de tratamento; nenhum dos tratamentos foi estatisticamente significativamente diferente do placebo. Para os índices MAF na Semana 2, a pontuação, as pontuações da Sub-escala de impacto eram baixas (indicando um baixo impacto da fadiga) e o equivalente em todos os grupos de tratamento; as doses do COMPOSTO A não foram estatisticamente significativamente diferentes do placebo. O Índice de Fadiga Global foi baixo em todos os grupos de tratamento, com as menos médias LS observadas no COMPOSTO A 25 mg e 50 mg (11,3 e 12,4, respectivamente), mas não estatisticamente significativamente diferentes do placebo (13,4). As pontuações SSQ foram estatisticamente significativamente maiores para a dose do COMPOSTO A 25 mg (média LS de 76,8) comparada com placebo (média LS de 73,3) e Pontuação Total SDS na Semana 2 foi estatisticamente significativamente menor (indicando menor debilidade) para o grupo do COMPOSTO A 25 mg (3,4) comparado com o placebo

(4,5). Nenhuma diferença estatisticamente significativa do placebo foi observada para os Resumos dos Componentes Físicos e Mentais do SF-36v2, mas uma diferença significativa do placebo (60,2) na medida da Vitalidade foi observada para o grupo do COMPOSTO A 25 mg (66,0). Nenhuma diferença estatisticamente significativa entre as doses do COMPOSTO A 25 mg e 50 mg (3,0 e 3,1, respectivamente) e placebo (3,3) foi observada no CGIC na Semana 2. Com base na pontuação PGIC, todos os grupos de tratamento relataram melhora mínima sem diferenças significativas de tratamento. Com relação à Escala de Funcionamento noturna, sujeitos nos grupos de dose do COMPOSTO A geralmente relataram melhor funcionamento do que enquanto tomavam placebo e um nível similar de funcionamento quando tomavam zolpidem.

CONCLUSÕES

O ligante $\alpha 2\delta$, ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético, demonstrou um efeito positivo no tratamento em relação ao placebo em sujeitos com sono não restaurador no ponto de checagem primário, o RSQ-W. Zolpidem não foi diferente do placebo. As descobertas no ponto de checagem primário foram apoiadas pelos resultados similares obtidos nos parâmetros de eficiência secundários. Todos os tratamentos foram bem tolerados; nenhum efeito adverso sério foi relatado e nenhuma mudança clinicamente significativa da avaliação foi observada nos valores laboratoriais, medidas de sinais vitais e resultados de ECG.

Conforme usado nesta especificação e nas reivindicações em anexo, artigos no singular como “um”, “uma”, “o” e “a”, podem ser referir a um objeto no singular ou a vários objetos a menos que o contexto claramente indique o contrário. Portanto, por exemplo, referência a uma composição contendo “um composto” pode incluir um único composto ou dois ou mais compostos. Todas as faixas numéricas descritas aqui tem um ou mais pontos incluindo os pontos e todos os valores numéricos entre eles. A descrição acima tem a intenção de ser ilustrativa e não restritiva. Muitas modalidades ficaram claras para os profissionais da área que lerem a descrição acima. Portanto, o escopo da invenção deve ser determinado com referência às reivindicações em anexo e incluem o escopo total dos equivalentes aos quais estas reivindicações estão intituladas. As citações de todos os artigos e referências, incluindo patentes, pedidos de patentes e publicações, estão aqui incorporados por referência em sua totalidade e para todos os fins.

REIVINDICAÇÕES

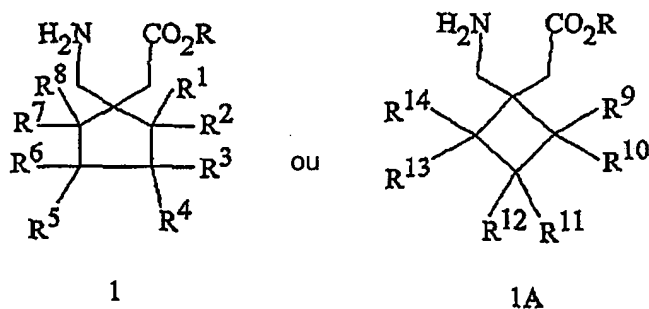
1. Método para tratar um sujeito sofrendo de sono não restaurador, o método está **CARACTERIZADO** por compreender a administração de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto ou um de seus sais farmacologicamente aceitável, o composto sendo um ligante alfa-2-delta.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato do composto ser um γ -aminoácido ou seu sal farmaceuticamente aceitável.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato do composto ser gabapentina ou seu sal farmaceuticamente aceitável.

4. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato do composto ser um pregabalina ou seu sal farmaceuticamente aceitável.

5. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato do composto ser representado pela fórmula 1 ou fórmula 1A,



ou um de seus sais farmacologicamente aceitáveis onde:

R é hidrogênio ou um alquil reto ou ramificado possuindo de 1 a 4 átomos de carbono;

R1 a R14 são selecionados independentemente de hidrogênio, alquil ramificado ou reto de 1 a 6 átomos de carbono, fenil, benzil, fluor, cloro, bromo, hidroxil, hidroximetil, amino, aminometil, trifluormetil, $-CO_2H$, $-CO_2R^{15}$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CO_2R^{15}$, ou $-OR^{15}$, onde R15 é um alquil ramificado ou reto de 1 a 6 átomos de carbono, fenil ou benzil, e R1 a R8 não são simultaneamente hidrogênio.

6. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato do composto ser ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4- dimetil-ciclopentil)-acético ou seu sal farmacêuticamente aceitável.

7. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato do composto ser um β -aminoácido ou seu sal farmaceuticamente aceitável.

8. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, **CARACTERIZADO** pelo fato do método também compreender o diagnóstico do sujeito com sono não restaurador.

9. Uso de um composto ou seu sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser para o tratamento de sono não restaurador.

5 10. Uso de um composto ou seu sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para o tratamento de sono não restaurador.

RESUMO

"LIGANTES ALFA-2-DELTA PARA SONO NÃO RESTAURADOR"

O uso de um ligante alfa-2-delta ou seu sal farmaceuticamente aceitável para o tratamento do sono não restaurador é relatado.