

A61K 31/58 (2007.10) **A61K 9/20** (2007.10)

A61K 9/16 (2007.10) **A61K 9/50** (2007.10)

A61P 25/32 (2007.10) **A61P 25/24** (2007.10)

A61P 25/00 (2007.10)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

| | |
|--|---|
| (22) Data de pedido: 2006.06.09 | (73) Titular(es): EURO-CELTIQUE S.A. 2 AVENUE CHARLES DE GAULLE 1653 LUXEMBOURG LU |
| (30) Prioridade(s): 2005.06.09 US 688905 P | |
| (43) Data de publicação do pedido: 2008.02.20 | |
| (45) Data e BPI da concessão: 2010.04.14 128/2010 | (72) Inventor(es): RICHARD M. WOODWARD US |
| | (74) Mandatário: JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA PT |

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE UM ESTERÓIDE NEUROACTIVO E AS SUAS UTILIZAÇÕES**

(57) Resumo:

RESUMO

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE UM ESTERÓIDE NEUROACTIVO E AS SUAS UTILIZAÇÕES

A presente invenção tem por objecto composições farmacêuticas do esteróide neuroactivo 3α -hidroxi- 3β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)- 5α -pregnan-20-ona ou um seu sal ou um seu solvato, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, com as propriedades desejáveis para se utilizarem no tratamento de distúrbios do humor e similares. As composições farmacêuticas providenciam níveis terapêuticos sustentados de 3α -hidroxi- 3β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)- 5α -pregnan-20-ona no plasma. A presente invenção também tem por objecto processos de tratamento destes distúrbios, por meio da administração de composições farmacêuticas.

DESCRIÇÃO

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE UM ESTERÓIDE NEUROACTIVO E AS SUAS UTILIZAÇÕES

Antecedentes da invenção

Domínio da invenção

A presente invenção tem por objecto o domínio da química médica e composições farmacêuticas úteis para o tratamento de distúrbios do humor e similares. Mais especificamente, a presente invenção tem por objecto composições farmacêuticas de 3α -hidroxi- 3β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)- 5α -pregnan-20-ona ou um seu sal ou um seu solvato, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, que providenciam níveis terapêuticos sustentados de 3α -hidroxi- 3β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)- 5α -pregnan-20-ona no plasma. Também tem por objecto modos de tratamento destes distúrbios por meio da administração das composições farmacêuticas.

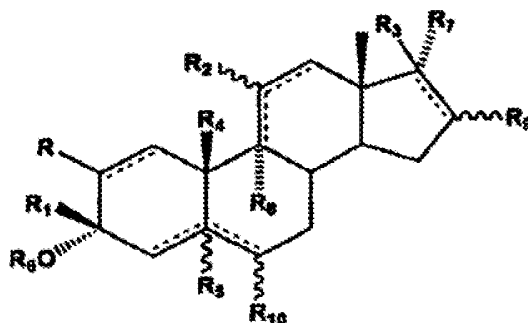
Técnica anterior relacionada

A 3α -hidroxi- 3β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)- 5α -pregnan-20-ona é um esteróide sintético neuroactivo. O seu principal alvo molecular é o receptor do ácido γ -aminobutírico do tipo A ($AGAB_A$), onde actua como um regulador alostérico positivo da função do canal. Tal como outras classes de reguladores de $AGAB_A$, tal como as benzodiazepinas e outros ligandos do sítio da benzodiazepina, os esteróides neuroactivos têm um certo número de indicações potenciais, tal como para o tratamento de distúrbios do sono (ver, por exemplo, Edgar, D.M., et

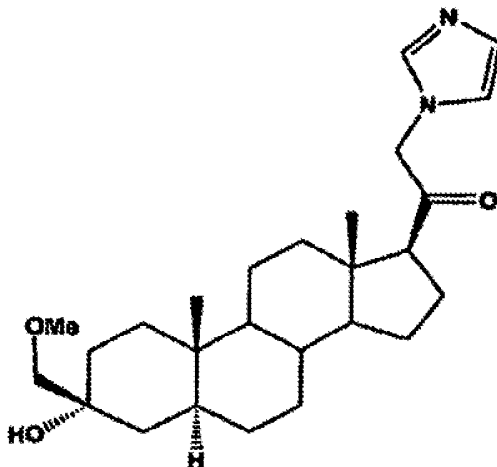
al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 282: 420-29 (1997), Friess, E., et al., Am. J. Physiol. 272 (Endocrin. Metab. 35): E885-91 (1997)), ansiedade (ver, por exemplo, Purdy, R.H., et al., Proc. Natl. Acad Sci. 88: 4553-57 (1991), Vanover, K.E., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 295: 337-45 (2000), Ströhle, A., et al., Arch. Gen. Psychiatry 60: 161-68 (2003)), depressão (ver, por exemplo, Dong, E., et al., Proc. Natl. Acad Sci. 98: 2849-54 (2001), Rupprecht, R. e Holsboer, F., Trends Neurosci. 22: 410-16 (1999), Uzunova, V., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 95: 3239-44 (1998)), epilepsia (ver, por exemplo, Carter, R.B., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 280: 1284-95 (1997), Laxer, K., et al., Epilepsia 41: 1187-94 (2000), Kerrigan, J.F., et al., Epilepsy Res. 42: 133-39 (2000)) e síndrome pré-menstrual (SPM) e distúrbio disfórico pré-menstrual (DDPM) (ver, por exemplo, Rapkin, A.J., et al., Obs. Gyn. 90: 709-14 (1997), Monteleone, P., et al., Eu. J. Endocrinol. 142: 269-73 (2000), Smith, M.J., et al., Biol. Psychiatry 54: 757-62 (2003)).

A patente WO 00166614 descreve esteróides substituídos de 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-heterociclo, *inter alia* 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona e a sua utilização como sedativo/hipnótico e para a indução de anestesia.

As patentes U.S. Nos. 5.939.545 e 6.277.838 discutem compostos de fórmula:



como sendo úteis no tratamento ou na prevenção de stress e de ansiedade, distúrbios do humor incluindo depressão, síndrome pré-menstrual ou depressão post-parto. Ver, por exemplo, '838, col. 60, linha 60 até à col. 61, linha 65. Um desses compostos é a 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona:



Ver Vanover, K.E., et al., *Psychopharmacology* 155: 285-91 (2001).

Sumário da invenção

A presente invenção tem por objecto uma composição farmacêutica para ser utilizada tal como está especificado nas reivindicações e que compreende 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona ou um seu sal ou um seu solvato, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico e um ou mais excipientes, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, que providencia níveis terapêuticos no plasma, em estado estacionário, de 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona, num intervalo de 5 ng/mL a 500 ng/mL durante um período de tempo de 12h a 24h, no seguimento da administração. Os níveis-alvo, no plasma, para o tratamento

de distúrbios do humor e similares, em seres humanos, variam desde cerca de 5 ng/mL até cerca de 500 ng/mL, particularmente desde cerca de 50 ng/mL até cerca de 250 ng/mL. É de esperar que ocorra CNS e outros efeitos colaterais para níveis no plasma superiores a 500 ng/mL.

A composição farmacêutica, de acordo com a presente invenção, destina-se a ser utilizada no tratamento de um estado clínico ou de um distúrbio cujo tratamento beneficie com níveis terapêuticos sustentados de 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona no plasma. O estado clínico é um distúrbio do humor, seleccionado entre depressão, adição e/ou dependência do álcool, tensão pré-menstrual, síndrome pré-menstrual ou distúrbio disfórico pré-menstrual.

Breve descrição dos desenhos

A fig. 1 é uma representação gráfica dos níveis de concentração no plasma ao longo do tempo.

A fig. 2 é uma representação gráfica dos níveis semi-logarítmicos de concentração no plasma ao longo do tempo.

A fig. 3 é uma representação gráfica de um traçado normalizado da dose de uma concentração no plasma ao longo do tempo.

Descrição detalhada da invenção

A presente invenção tem por objecto uma composição farmacêutica útil para o tratamento de um ou mais estados clínicos ou distúrbios, num ser humano, conforme

especificado nas reivindicações, composição essa que providencia níveis terapêuticos sustentados de 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona no plasma, conforme especificado nas reivindicações. Num enquadramento, a formulação farmacêutica é uma forma de dosagem oral, sólida. Um estado clínico ou distúrbio que se pode tratar com uma composição farmacêutica da presente invenção selecciona-se entre depressão, adição e/ou dependência do álcool, tensão pré-menstrual, síndrome pré-menstrual ou distúrbio disfórico pré-menstrual.

Estudos clínicos sugerem que a 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona tem as seguintes propriedades farmacocinéticas nos seres humanos, no seguimento de uma dosagem oral: (1) absorção rápida com a T_{max} variando entre cerca de 1 até cerca de 3 horas; (2) níveis variáveis de C_{max} entre os indivíduos; (3) maior do que os valores de C_{max} proporcionais à dose; e (4) valores de $T_{1/2}$ que, em média se aproximam das 12 horas entre os cinco grupos com doses diferentes. Ver o quadro 1, a seguir. No contexto da presente invenção, os parâmetros farmacocinéticos tal como a ASC, C_{max} e T_{max} referem-se a valores médios. Os valores indicados entre parênteses correspondem aos desvios-padrão.

Quadro I

| Dose oral (em jejum) | N | T_{max} (h) | C_{max} (ng/mL) | ASC (0-24) (ng/mL*h) | $T_{1/2}$ (h) | ASC (0-último) (ng/mL*h) |
|----------------------|---|---------------|-------------------|-------------------------|---------------|-----------------------------|
| 1 mg | 4 | 3,1 (1,7) | 1,3 (0,3) | 16,9 (2,8) | 13,8 (0,5) | 22,4 (3,2) |
| 3 mg | 4 | 2,8 (1,0) | 5,7 (1,7) | 54,6 (23,5) | 8,8 (2,7) | 65,6 (34,7) |
| 10 mg | 8 | 1,7 (0,6) | 26,5 (10,2) | 213 (87,0) | 13,1 (3,2) | 254 (115) |
| 30mg | 4 | 2,1 (1,3) | 120 (27,8) | 952 (142) | 13,1 (1,0) | 1117 (185) |
| 60 mg | 4 | 1,8 (0,9) | 330 (109) | 2330 (767) | 12,5 (0,69) | 2608 (943) |

Dadas estas propriedades farmacocinéticas, crê-se que as composições capazes de providenciar níveis de 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona no plasma, num intervalo terapêutico definido, serão

benéficas no tratamento de distúrbios que requerem níveis terapêuticos sustentáveis do fármaco no plasma, como os distúrbios do humor e similares. Estes níveis sustentáveis no plasma podem ser conseguidos utilizando tecnologias apropriadas, por exemplo, formulações de libertação controlada. Crê-se que essas formulações vão conferir vantagens em relação às formulações de libertação imediata, tal como uma eficácia sustentada, uma redução de efeitos secundários e uma melhoria da facilidade de dosagem.

Os gradientes de concentração ou as curvas do plasma do sangue podem ser descritos por parâmetros tais como C_{max} , t_{max} e ASC. Estes parâmetros são importantes na descrição das propriedades farmacocinéticas de uma formulação específica de um fármaco.

Os parâmetros que descrevem a curva do plasma do sangue podem obter-se, por exemplo, em ensaios clínicos, por administração de um agente activo tal como 3α -hidroxi- 3β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)- 5α -pregnan-20-ona a um certo número de indivíduos sujeitos aos ensaios apropriados. Foram então feitas médias dos valores no plasma sanguíneo das pessoas com testes individuais, por exemplo, obtendo-se o valor médio de ASC, C_{max} e t_{max} . No contexto da presente invenção, os parâmetros farmacocinéticos, tal como ASC, C_{max} e t_{max} referem-se a valores médios.

Se parâmetros farmacocinéticos tal como os valores médios de t_{max} , C_{max} e ASC se medem para seres humanos saudáveis, obtêm-se normalmente medindo a evolução dos valores no plasma sanguíneo ao longo do tempo, por meio de um ensaio apropriado numa população de seres humanos saudáveis.

As amostras de sangue dos indivíduos podem ser colhidas em quaisquer intervalos de tempo apropriados, preferencialmente nos momentos de um dos tempos ou de uma combinação de tempos que se seguem: pré-dose, 0,25, 0,5, 1,0, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 30, 36, 48, 60, 72, 84 h após a dosagem e no fim do estudo, que pode ser, por exemplo, 96 h após a administração da dose.

A expressão ser humano "saudável", neste contexto, refere-se a um homem ou a uma mulher típicos, normalmente de origem caucasiana, negra, asiática ou outra origem especificada, com valores médios no que se refere à altura, peso e parâmetros fisiológicos tal como pressão sanguínea, etc. Seres humanos saudáveis, para os fins da presente invenção, seleccionam-se de acordo com critérios de inclusão e de exclusão que se baseiam e estão de acordo com as recomendações da International Conference for Harmonization of Clinical Trials (ICH). Para os fins da presente invenção, indivíduos saudáveis podem ser identificados de acordo com os critérios de inclusão e de exclusão conforme se sublinha nos exemplos.

Assim, os critérios de inclusão compreendem uma idade entre > 21 e < 45 anos; um peso do corpo variando entre 40 e 100 kg para os homens e um índice de massa corporal (IMC) $< 30 \text{ kg/m}^2$; geralmente a boa saúde é evidenciada por uma ausência de observações anormais significativas na história clínica, pelo exame físico, pelos sinais vitais, pelas avaliações laboratoriais, pelo electrocardiograma (ECG) de derivação 12 e ECG ambulatório utilizando um monitor de Holter durante um período de 24 horas. Além disso, o indivíduo preferencialmente dorme 6,5-8,5 horas durante a

noite nos 30 dias anteriores à escolha aleatória, preferencialmente dentro de um dado intervalo de tempo.

Um parâmetro típico de exclusão inclui qualquer história de anomalia do sono com um significado clínico ao longo dos últimos 6 meses; qualquer irregularidade significativa do sono nos 30 dias anteriores à escolha aleatória incluindo trabalho noturno ou trabalho de turnos; viagens através de ≥ 3 fusos horários nos 30 dias anteriores à escolha aleatória; saturação de oxigénio (SpO_2) < 94 % medida por meio de oximetria; dormir a sesta por rotina (≥ 15 minutos) nos 30 dias anteriores à escolha aleatória; qualquer história de hipersensibilidade a fármacos psicotrópicos ou hipnóticos; qualquer história de distúrbios psiquiátricos tal como psicoses, distúrbio obsessivo-compulsivo, depressão nervosa ou distúrbios de ansiedade/pânico; uma história ou qualquer estado clínico corrente que possa interferir com a absorção, distribuição, metabolismo ou excreção de fármacos; utilização de quaisquer hipnóticos ou auxiliares para o sono, incluindo melatonina, nos 30 dias anteriores à escolha aleatória; uma história de abuso de drogas ou de álcool; uma história de epilepsia ou feridas fechadas na cabeça no ano anterior; uma história de fumador ou de utilização de produtos contendo nicotina nos últimos três meses; consumo de bebidas alcoólicas nas últimas quarenta e oito (48) horas anteriores à escolha aleatória; consumo, por rotina de ≥ 5 chávenas de chá, café ou soda, diariamente, durante os 30 dias anteriores à escolha aleatória; consumo de alimentos ou bebidas contendo cafeína nos 3 dias anteriores à dosagem; qualquer doença com significado clínico durante os 30 dias anteriores à escolha aleatória; qualquer medicação, incluindo sob prescrição e toma de medicamentos sem receita médica, quaisquer vitaminas e/ou suplementos minerais que

excedam os valores diários em 300 %, sumo de toranja e erva de S. João durante os sete (7) dias anteriores à escolha aleatória; recusa de se abster de ingerir alimentos nas dez (10) horas que precedem a dosagem e durante quatro (4) horas após a administração do fármaco do estudo e recusa de se abster de tomar alimentos ou bebidas contendo álcool, cafeína ou xantina durante todo o período do estudo; participação num estudo clínico nos 30 dias anteriores à escolha aleatória; doação de sangue ou de produtos sanguíneos nos 30 dias anteriores à escolha aleatória; resultados positivos no rastreio de drogas, cotinina na urina, álcool no sangue, HB_sAg, HB_sAb (a menos que o indivíduo tenha sido imunizado), anti-VCH ou anti-VIH; latência de sono > 30 minutos ou eficiência do sono \leq 85 % ou \geq 95 %, conforme indicado pelo registo diário do sono desde o dia -7 até ao dia -1 ou por actigrafia na noite do dia -1 (primeira noite depois de dar entrada).

Se se obtêm parâmetros farmacocinéticos, tal como a média de t_{max} , C_{max} e ASC em indivíduos, o grupo de indivíduos compreenderá um número apropriado de indivíduos. Um número razoável de indivíduos será, por exemplo, 4, 8, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 72 ou mesmo mais pacientes. Os indivíduos serão seleccionados de acordo com os sintomas do estado clínico a ser tratado. Os indivíduos podem ser agrupados em grupos com a dimensão apropriada, por exemplo, para o exame do aumento da intensidade da dose. Para os fins da presente invenção, os indivíduos podem ser seleccionados de acordo com os critérios de inclusão e de exclusão dados nos exemplos.

Deve entender-se que os valores dos parâmetros farmacocinéticos, tal como se indicou antes e se apresenta a seguir, foram deduzidos com base nos dados que se obtiveram no exemplo 7, sendo que todos eles se referem a

estudos com uma única dose em seres humanos saudáveis. Contudo, assume-se que se podem obter resultados comparáveis após a administração, em estado estacionário, a seres humanos saudáveis ou dose única e administração em estado estacionários em paciente humanos.

A composição farmacêutica, de acordo com a presente invenção, exibe um valor de T_{max} no intervalo de cerca de 1,5 até cerca de 5 horas, preferencialmente no intervalo de cerca de 1,3 até cerca de 3,5 h e mais preferencialmente no intervalo de cerca de 1,6 até cerca de 3,2 h. Os estudos clínicos sugerem que as composições de acordo com a presente invenção são rapidamente absorvidas e são preferencialmente independentes da quantidade de agente activo, isto é, de 3α -hidroxi- 3β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)- 5α -pregnan-20-ona presente na composição farmacêutica de acordo com a presente invenção.

O valor de C_{max} da composição farmacêutica de acordo com a presente invenção está no intervalo de cerca de 1,0 ng/mL até cerca de 1,8 ng/mL, preferencialmente no intervalo de cerca de 1,2 ng/mL até cerca de 1,6 ng/mL para uma forma de dosagem compreendendo 1 mg de 3α -hidroxi- 3β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)- 5α -pregnan-20-ona.

O valor de C_{max} da composição farmacêutica de acordo com a presente invenção está no intervalo de cerca de 4,0 ng/mL até cerca de 8,0 ng/mL, preferencialmente no intervalo de cerca de 4,0 ng/mL até cerca de 6,5 ng/mL, mais preferencialmente de cerca de 5,0 ng/ml até cerca de 6,0 ng/mL para uma forma de dosagem compreendendo 3 mg de 3α -hidroxi- 3β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)- 5α -pregnan-20-ona.

O valor de C_{max} da composição farmacêutica de acordo com a presente invenção está no intervalo de cerca de 16,9 ng/mL até cerca de 46,3 ng/mL, preferencialmente no intervalo de cerca de 21,0 ng/mL até cerca de 32,0 ng/mL, mais preferencialmente de cerca de 25,0 ng/ml até cerca de 28,0 ng/mL para uma forma de dosagem compreendendo 10 mg de 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona.

O valor de C_{max} da composição farmacêutica de acordo com a presente invenção está no intervalo de cerca de 95,6 ng/mL até cerca de 154,0 ng/mL, preferencialmente no intervalo de cerca de 108,0 ng/mL até cerca de 134,0 ng/mL, mais preferencialmente no intervalo de cerca de 115,0 ng/ml até cerca de 125,0 ng/mL para uma forma de dosagem compreendendo 30 mg de 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona.

O valor de C_{max} da composição farmacêutica de acordo com a presente invenção está no intervalo de cerca de 218,0 ng/mL até cerca de 479,0 ng/mL, preferencialmente no intervalo de cerca de 275,0 ng/mL até cerca de 385,0 ng/mL, mais preferencialmente de cerca de 300 ng/ml até cerca de 350 ng/mL para uma forma de dosagem compreendendo 60 mg de 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona.

Depois, por meio da administração das composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção, podem obter-se valores de C_{max} maiores do que a dose proporcional.

Valores de C_{max} maiores do que a dose proporcional, no contexto da presente invenção, significam que o valor de C_{max} normalizado, do agente activo não é constante. Por outras palavras, o C_{max} normalizado para uma quantidade de

1, por exemplo, 10 mg de agente activo é maior do que C_{max} normalizado para uma quantidade 2, por exemplo, 1 mg de agente activo. O comportamento de C_{max} maior do que uma dose proporcional do agente activo 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona está também ilustrado na fig. 3. A fig. 3 mostra um diagrama da concentração normalizada da dose no plasma vs. o tempo. Os valores de C_{max} normalizados para a forma de dosagem de 3 mg, 10 mg, 30 mg e 60 mg, de acordo com a presente invenção, compreendem 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona são maiores do que o C_{max} obtido para 1 mg de uma forma de dosagem de acordo com a presente invenção. Os valores de C_{max} normalizados, obtidos para as formas de dosagem que compreendem mais do que 1 mg de agente activo podem ter valores normalizados de C_{max} que são pelo menos cerca de 2, pelo menos cerca de 2,5, pelo menos cerca de 3, pelo menos cerca de 4, pelo menos cerca de 5 vezes maiores do que o valor de C_{max} obtido de 1 mg da forma de dosagem de acordo com a presente invenção. Pode-se assumir que as formas de dosagem que compreendem mais do que 60 mg de 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona exibem valores de C_{max} proporcionais à dose maiores do que pelo menos cerca de 5. Sem pretender estar ligado a qualquer teoria, pode assumir-se que os valores normalizados de C_{max} maiores do que pelo menos cerca de 7, pelo menos cerca de 10, pelo menos cerca de 15 ou pelo menos cerca de 20 ou pelo menos cerca de 25 podem ser conseguidos com as formas de dosagem da presente invenção, comparados com o valor de C_{max} de 1 mg da forma de dosagem de acordo com a presente invenção.

Quanto maiores forem os valores de C_{max} proporcionais à dose, das composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção podem permitir um aumento significativo

de C_{max} enquanto a quantidade de agente activo varia apenas ligeiramente ou mantém-se praticamente ao mesmo nível.

Os níveis terapêuticos de 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona, no plasma, podem variar entre 5 ng/mL e 500 ng/mL como se especifica nas reivindicações. Outros intervalos terapêuticos de 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona incluem de 50 ng/mL a 500 ng/mL, de 50 ng/mL a 400 ng/mL, de 50 ng/mL a 325 ng/mL, de 50 ng/mL a 250 ng/mL, de 50 ng/mL a 100 ng/mL e de 100 ng/mL a 250 ng/mL.

Estes níveis, em estado estacionário, no plasma, podem conseguir-se utilizando tecnologias apropriadas, por exemplo, formulações de libertação controlada com um perfil de libertação apropriado. O perfil de libertação apropriado pode ser conseguido, por exemplo, utilizando um sistema de libertação monolítico ou multiparticulado. Exemplos de sistemas de libertação monolítica incluem comprimidos com uma matriz de cera, comprimidos com uma matriz hidrofílica e comprimidos com revestimento de libertação controlada. Exemplos de sistemas multiparticulados incluem sistemas de matrizes tal como partículas múltiplas extrudidas com fusão ou sistemas à base de revestimentos de libertação controlada tal como pérolas revestidas.

Estas composições farmacêuticas de libertação controlada, de acordo com a presente invenção podem incluir um material de libertação controlada que é incorporado na matriz em conjunto com o agente activo ou que se aplica sob a forma de um revestimento de libertação controlada sobre um substrato que compreende o agente activo. O termo "substrato" pode incluir pérolas, péletes, esferóides, comprimidos, núcleos de comprimidos, etc. O material X, de

libertação controlada, pode ser hidrofóbico ou hidrofílico, conforme desejado. As formas de dosagem, de acordo com a presente invenção, preferencialmente formas orais de dosagem, podem ser dadas, por exemplo, sob a forma de grânulos, esferóides, péletes, etc. Por outro lado, a forma de dosagem da presente invenção pode ser preparada sob a forma de um núcleo de comprimido revestido com um revestimento de libertação controlada ou um comprimido compreendendo uma matriz do agente activo, material de libertação controlada e, eventualmente, outros ingredientes aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico tal como ligantes, diluentes, corantes, lubrificantes.

Exemplos de formulações de libertação controlada podem incluir as formulações incluídas nas patentes W001/32148, US 4.861.598, US 4.990.341, US 4.884.909, referências aí citadas e outras descritas na técnica.

As composições farmacêuticas da presente invenção providenciam níveis terapêuticos no plasma, em estado estacionário, de 3α -hidroxi- 3β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)- 5α -pregnan-20-ona durante um período de 12 h a 24 h no seguimento da administração. A 3α -hidroxi- 3β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)- 5α -pregnan-20-ona pode existir sob a forma de isómeros ópticos (enantiómeros) e a presente invenção inclui tanto as mistura racémicas como as misturas enantiomericamente enriquecidas desses isómeros ópticos, assim como os enantiómeros individuais que podem ser separados de acordo com processos que são bem conhecidos pelos especialistas na matéria.

A 3α -hidroxi- 3β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)- 5α -pregnan-20-ona pode existir sob várias formas cristalinas isomórficas tal como descrito no pedido de patente U.S. No.

60/604.447 pedido de prioridade para a US 11/211.784, publicada como US 2006-0074059 A1).

Também incluídas dentro do âmbito da presente invenção estão as composições para serem utilizadas conforme especificado nas reivindicações, que providenciem níveis terapêuticos, em estado estacionário, no plasma, de 3α -hidroxi- 3β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)- 5α -pregnan-20-ona que compreende formas solvatadas de 3α -hidroxi- 3β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)- 5α -pregnan-20-ona, especialmente formas hidratadas. A hidratação pode ocorrer durante o fabrico de 3α -hidroxi- 3β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)- 5α -pregnan-20-ona ou de composições que compreendem 3α -hidroxi- 3β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)- 5α -pregnan-20-ona ou a hidratação pode ocorrer ao longo do tempo devido à natureza higroscópica de 3α -hidroxi- 3β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)- 5α -pregnan-20-ona.

Também estão incluídas dentro do âmbito da presente invenção as composições para serem utilizadas conforme especificado nas reivindicações, que providenciam níveis terapêuticos, em estado estacionário, no plasma, de 3α -hidroxi- 3β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)- 5α -pregnan-20-ona, que compreendem sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico de 3α -hidroxi- 3β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)- 5α -pregnan-20-ona. Os sais de adição, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, são formados misturando uma solução de 3α -hidroxi- 3β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)- 5α -pregnan-20-ona com uma solução ácida, não tóxica, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico tal como ácido clorídrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido fosfórico, ácido oxálico, ácido dicloroacético. Os sais básicos, aceitáveis sob o ponto de

vista farmacêutico, são formados misturando uma solução de 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona com uma solução de uma base não tóxica, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, tal como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de colina, carbonato de sódio.

A composição farmacêutica, de acordo com a presente invenção é utilizada para o tratamento de um estado clínico ou de um distúrbio cujo tratamento beneficia dos níveis terapêuticos sustentadas de 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona no plasma conforme especificado nas reivindicações. A utilização compreende a administração, a um indivíduo que precise desse tratamento, de uma composição farmacêutica que providencie níveis terapêuticos, em estado estacionário, no plasma, de 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona, de acordo com a presente invenção. Esses estados clínicos e distúrbios são distúrbios do humor seleccionados entre depressão, adição e/ou dependência do álcool, tensão pré-menstrual, síndrome pré-menstrual e distúrbio disfórico pré-menstrual.

Definições

O termo "tratar" ou "tratamento" de um estado clínico ou distúrbio, tal como se utiliza aqui, refere-se à (i) inibição do estado clínico ou do distúrbio, isto é, parando o desenvolvimento do estado clínico ou distúrbio ou dos seus sintomas clínicos e/ou (ii) o alívio do estado clínico ou do distúrbio, isto é, causando uma regressão temporária ou permanente do estado clínico ou distúrbio ou dos seus sintomas clínicos.

O termo "centro quiral" refere-se a um átomo de carbono ao qual estão ligados quatro grupos diferentes ou um átomo de enxofre ao qual estão ligados três grupos diferentes, em que o átomo de enxofre e os grupos a que está ligado formam um sulfóxido, éster sulfínico, sal ou sulfureto de sulfónio.

O termo "enantiómero" ou "enantiomérico" refere-se a uma molécula que não se sobrepõe à sua imagem no espelho e é por isso opticamente activa quando o enantiómero roda o plano da luz polarizada numa direcção e a sua imagem no espelho roda o plano da luz polarizada na direcção oposta.

O termo "racémico" refere-se a uma mistura, em partes iguais, dos enantiómeros que estão opticamente inactivos.

O termo "resolução" refere-se à separação ou à concentração ou à depleção de uma das duas formas enantioméricas de uma molécula. A frase "enantiomericamente enriquecida" refere-se a uma mistura em que um enantiómero está presente numa concentração maior do que a da sua molécula correspondente à sua imagem num espelho.

O valor de C_{max} indica a concentração máxima, no plasma do sangue, do agente activo, isto é, 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona.

O valor de t_{max} indica o tempo ao fim do qual se atinge o valor de C_{max} . Por outras palavras, t_{max} é o tempo ao fim do qual se observa a concentração máxima no plasma.

O valor de ASC (área sob a curva) corresponde à área da curva de concentração. O valor da ASC é proporcional à quantidade de agentes activos, isto é, 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona absorvida

no total da circulação sanguínea e por isso é uma medida para a biodisponibilidade.

O valor de ASC(0-24) é o valor, para a área sob a curva, de concentração no plasma em função do tempo, desde o momento da administração até 24 h depois da administração.

O valor de ASC (0 até ao último) é o valor, para a área sob a curva, da concentração no plasma em função do tempo, desde o momento da administração até à última concentração mensurável.

O termo " C_{\max} normalizada" refere-se à relação entre o valor de C_{\max} de uma dose específica do agente activo e a quantidade de agente activo.

O termo "biodisponibilidade" define-se, para os fins da presente invenção, como o grau em que um agente activo, tal como 3α -hidroxi- 3β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)- 5α -pregnan-20-ona é absorvido a partir das formas de dosagem.

O termo "média" no contexto da presente invenção refere-se à média dos dados de pelo menos duas características.

A expressão "libertação sustentada" define-se, para os fins da presente invenção, como a libertação de 3α -hidroxi- 3β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)- 5α -pregnan-20-ona a uma taxa tal que os níveis no sangue se mantêm dentro do intervalo terapêutico mas abaixo dos níveis tóxicos, ao longo de um período de tempo de cerca de 6 horas ou de cerca de 12 horas ou de cerca de 24 horas ou mesmo um período mais prolongado. A expressão "libertação

sustentada" diferencia as preparações de acordo com a presente invenção das preparações de "libertação imediata". As expressões "libertação sustentada" e "libertação controlada" são utilizadas de forma intermutável.

O termo $t_{1/2}$ define-se, para os fins da presente invenção, como a quantidade de tempo necessária para que metade da dose absorvível de 3α -hidroxi- 3β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)- 5α -pregnan-20-ona seja transferida para o plasma. Este valor pode ser calculado como o "verdadeiro" valor (que terá em consideração o efeito dos processos de eliminação), em vez de um semi-período de absorção "aparente".

A expressão "estado estacionário" significa que o nível no plasma para um dado fármaco pode ser atingido e que se mantém com doses subsequentes do fármaco a um nível que está no nível terapêutico efectivo mínimo ou num nível superior e está abaixo do nível tóxico mínimo no plasma para a 3α -hidroxi- 3β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)- 5α -pregnan-20-ona.

O nível terapêutico efectivo mínimo será parcialmente determinado pela extensão desejada do efeito a conseguir num dado paciente. Será entendido pelos especialistas nas técnicas médicas que esta medição é altamente subjectiva e que podem ocorrer grandes variações individuais entre vários indivíduos. É claro que, depois da administração, de cada dose, a concentração passa pela concentração máxima e depois cai novamente para a mínima.

O estado estacionário pode ser descrito como se segue: No tempo $t = 0$, tempo em que é administrada a primeira dose, a concentração C é também 0. A concentração passa então por um primeiro máximo e depois cai para um primeiro

mínimo. Antes de a concentração cair para 0, administra-se outra dose, de tal modo que o segundo aumento na concentração não começa em 0. Na construção deste primeiro mínimo de concentração, a curva passa através de um segundo máximo depois da segunda dose ter sido administrada, que está acima do primeiro máximo e cai para um segundo mínimo que está acima do primeiro mínimo. Assim, a curva do plasma do sangue sobe por patamares devido às doses repetidas e à acumulação, passo a passo do agente activo, até atingir um nível num ponto em que a absorção e a eliminação estão em equilíbrio. Este estado, no qual a absorção e a eliminação estão em equilíbrio e a concentração oscila constantemente entre um mínimo definido e um máximo definido, é designado por estado estacionário.

As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas por qualquer meio que atinja os fins pretendidos. Por exemplo, a administração pode ser por via subcutânea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, bucal ou ocular, rectal, parentérica, intrasistémica, intravaginal, tópica (por exemplo, por meio de pós, pomadas, gotas ou adesivos transdérmicos) ou como um aerossol oral ou nasal. Alternativamente ou concorrentemente, a administração pode ser feita pela via oral. A administração das composições farmacêuticas da presente invenção pela via oral é normalmente a preferida.

A frequência de administração deve ser a apropriada para a duração da acção antecipada para a composição administrada. Por exemplo, para uma composição que providencia níveis terapêuticos no plasma de 3α -hidroxi- 3β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)- 5α -pregnan-20-ona para uma duração de 12 h a 24 h no seguimento da administração, a composição deve ser dada uma vez por dia. Do mesmo modo,

para uma composição que providencie níveis terapêuticos no plasma de 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona, para uma duração de 12 h a 24 h, no seguimento da administração, a composição deve ser dada duas vezes por dia.

Os exemplos que se seguem ilustram as composições e as utilizações da presente invenção.

Exemplos

Pode-se preparar 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona a partir de (3R)-espiro-[oxirano-2 α ,5 α -pregnan]-20-ona e metóxido de sódio, tal como descrito por Hogenkamp, et al., "Synthesis and in Vitro Activity of 3 β -Substituted-3 β -hydroxypregnan-20-ones: Allosteric Modulators of the GABAA Receptor, "J. Med Chem. 40: 61-72 (1997).

Com base em ensaios com dose única de 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona, quando a dosagem foi feita com suspensões de libertação imediata, uma dose de aproximadamente 30 mg (com base no composto livre) dada uma vez por dia, espera-se que seja apropriada para a composição para providenciar níveis terapêuticos no plasma de 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona para uma duração entre 12 h e 24 h no seguimento da administração. Esta quantidade é utilizada nos exemplos que se seguem, mas deve entender-se que a dose necessária pode variar entre 20 mg/dia a 40 mg/dia. Se a 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona está sob a forma de um sal, podem fazer-se ajustamentos apropriados à quantidade. Essas modificações caem bem

dentro do conhecimento e das capacidades de um especialista na matéria.

A dose pode ser ajustada para atingir a desejada duração da acção. Por exemplo, espera-se que uma dose de aproximadamente 15 mg (com base no composto livre), dada duas vezes por dia, seja apropriada para uma composição para providenciar níveis terapêuticos no plasma de 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona para uma duração entre cerca de 6 h e cerca de 12 h no seguimento da administração.

Exemplo 1

Preparação de 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona

O composto do título e o seu sal de cloridrato podem ser preparados como se segue.

a) *21-Bromo-3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-5 α -pregnan-20-ona*. A uma solução de 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-5 α -pregnan-20-ona (30,0 g, 82,9 mmole), em cerca de 900 mL de metanol, agitada à ta, adicioni-se 3 gotas de uma solução aquosa a 48 % de HBr. Adiciona-se depois, gota a gota, bromo (13,9 g, 87,1 mmole) sob a forma de uma solução em cerca de 200 mL de metanol, ao longo de cerca de 2 h, durante as quais se protegeu a mistura reaccional da luz. Pode-se utilizar CCF (acetona a 1 %/CH₂Cl₂) para indicar a ausência do material inicial e a formação de um produto menos polar (após mais cerca de 30 min). Concentra-se a mistura reaccional para aproximadamente 300 mL. Adiciona-se CH₂Cl₂ (cerca de 400 mL) e verte-se a mistura reaccional num funil de

separação contendo cerca de 200 mL de água. Separam-se as fases e extrai-se a fase aquosa com CH₂Cl₂ (cerca de 100 mL, 3x). Combinam-se as fases orgânicas, lavam-se com cerca de 200 mL de uma solução aquosa saturada de NaHCO₃, secam-se sobre Na₂SO₄ e concentram-se a pressão reduzida para se obter o brometo sob a forma de uma espuma amarela clara. O produto pode ser utilizado na etapa seguinte sem mais purificação.

b) *3α-Hidroxi-3β-metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5α-pregnan-20-ona*. A uma suspensão do brometo, preparada como anteriormente (36,7 g, 82,9 mmole) em cerca de 800 mL de CH₃CN adiciona-se imidazole (28,2 g, 415 mmole) e aquece-se a mistura reaccional à temperatura de refluxo em atmosfera de Ar. Pode-se utilizar a CCF (CH₂Cl₂:MeOH:triethylamina a 95:4,5:0,5) para indicar que a reacção está completa (passada cerca de 1 hora à temperatura de refluxo). Arrefece-se a mistura reaccional para a temperatura ambiente e concentra-se *in vacuo*. Dissolve-se o óleo resultante em cerca de 600 mL de CH₂Cl₂, lava-se com uma solução diluída de NaHCO₃ (cerca de 200 mL, 4x), seca-se sobre Na₂SO₄ e concentra-se *in vacuo*. A purificação, por via de cromatografia rápida em gel de sílica, eluindo-se com CH₂Cl₂:MeOH:triethylamina a 95:4,5:0,5 origina cerca de 18 g do composto do título sob a forma de um sólido branco, p.f. 185-187 °C (aprox.). Anal. calcd. para C₂₆H₄₀N₂O₃: C, 72,86; H, 9,41; N, 6,54. RMN do ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (aprox.) 7,40 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,72 (d, 1H, J=17,7 Hz), 4,64 (d, 1H, J=18 Hz), 3,39 (s, 3H), 3,18 (s, 2H), 2,57 (t, 1H, J=8,7 Hz), 0,76 (s, 3H), 0,66 (s, 3H).

c) *Sal de cloridrato de 3α-hidroxi-3β-metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5α-pregnan-10-ona*. Faz-se borbulhar gás clorídrico através de uma solução de 3α-hidroxi-3β-

metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona (1,00 g, 2,33 mmole dissolvida em cerca de 35 mL de CH₂Cl₂) durante cerca de 7 min. Forma-se um precipitado branco. O dissolvente é eliminado *in vacuo* para se obter cerca de 1,10 g do sal de cloridrato sob a forma de um sólido branco, p.f. 230-233 °C (aprox.). RMN do ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (aprox.) 9,66 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,45 (d, 1H, J=18 Hz), 5,26 (d, 1H, J=18 Hz), 3,39 (s, 3H), 3,19 (s, 2H), 2,72 (t, 1H, J=8,7 Hz), 0,76 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Exemplo 2

Comprimido com uma matriz hidrofílica contendo 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona

| | |
|--|---------|
| 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona | 30 mg |
| Celulose hidroxipropilmetílica | 30 mg |
| Lactose seca por pulverização | 88,9 mg |
| Dióxido de silício coloidal | 0,15 mg |
| Estearato de magnésio | 1 mg |
| Total | 150 mg |

Mistura-se o dióxido de silício coloidal e uma fracção da lactose. Filtra-se a mistura. Adiciona-se à mistura 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona, celulose hidroxipropilmetílica e a lactose remanescente e mistura-se. Adiciona-se o estearato de magnésio e mistura-se. Comprime-se a mistura final para um peso-alvo de 150 mg.

Exemplo 3

Multiparticulados, extrudidos por fusão, encapsulados contendo 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona

| | |
|--|--------|
| 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona | 30 mg |
| Eudragit RLPO | 50 mg |
| Eudragit RSPO | 132 mg |
| Álcool de estearilo | 28 mg |
| Be-henato de glicerilo | 10 mg |
| Total | 250 mg |

Embalagem de cápsulas de gelatina dura - Dimensão #1.

Mistura-se 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona, Eudragit RSPO, Eudragit RLPO, álcool de estearilo e be-henato de glicerilo. Faz-se a extrusão utilizando um extrusor de fusão a quente obtendo-se filamentos com aproximadamente 1 mm de diâmetro e cortam-se os filamentos com comprimentos de, aproximadamente 1 mm para criar os MEFs. Encapsulam-se os MEFs em cápsulas de gelatina dura para um peso-alvo de 250 mg.

Exemplo 4

Comprimido com uma matriz hidrofóbica contendo 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona

| | |
|--|--------|
| 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona | 30 mg |
| Lactose seca por pulverização | 70 mg |
| Hidroxietilcelulose | 10 mg |
| Álcool de cetosteáril | 25 mg |
| Talco | 3 mg |
| Estearato de magnésio | 2 mg |
| Total | 140 mg |

Granula-se, em meio húmido, 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona, lactose e álcool de cetosteáril utilizando como ligante a hidroxietilcelulose. Mistura-se com talco o granulado seco e peneirado. Adiciona-se o estearato de magnésio e mistura-se. Comprime-se até a um peso-alvo de 140 mg.

Exemplo 5

Comprimidos de uma granulação extrudida por fusão (GEF) contendo 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona

| | |
|--|--------|
| 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona | 30 mg |
| Álcool de estearilo | 20 mg |
| Be-henato de glicerilo | 10 mg |
| Fosfato de cálcio dibásico | 29 mg |
| Celulose microcristalina | 30 mg |
| Estearato de magnésio | 1 mg |
| Total | 120 mg |

Mistura-se a 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona, álcool de estearilo, be-henato de glicerilo e, aproximadamente, metade do fosfato de cálcio dibásico. Faz-se a extrusão da mistura em filamentos com alguns mm de diâmetro, a uma temperatura suficiente para fundir o álcool de estearilo e o be-henato de glicerilo. Cortam-se os filamentos com comprimentos de vários mm. Moem-se as secções resultantes de produto extrudido utilizando um moinho de alta velocidade. Mistura-se o produto extrudido moído com o fosfato de cálcio dibásico remanescente e a celulose microcristalina. Adiciona-se o estearato de magnésio e mistura-se. Comprime-se até a um peso-alvo de 120 mg.

Exemplo 6

Pérolas de liberação controlada contendo 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona

| Fórmula | Ingredientes | Qt/Unidade (mg) | Qt/lote (g) |
|---|---|-----------------|-------------|
| Etapa 1, Preparação das camadas de fármaco | 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona, | 30,0 | 112,5 |
| | Pérolas Nu Pariel | 150,0 | 562,5 |
| | Opadry claro | 1,5 | 5,6 |
| | Água | qs | 563 mL |
| Etapa 2, Revestimento entérico | Eudragit L30D-55 (sólidos) | 20 | 75 |
| | Citrato de trietilo | 4 | 15 |
| | Talco | 4,5 | 16,9 |
| | Água | qs | 240 mL |
| Total | | 210 mg | 787,5 g |

Etapa 1. Dissolve-se, 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona em 563 mL de água num recipiente utilizando um misturador. Depois dissolve-se o Opadry claro nesta solução. Num leito fluidizado de 1 kg, pulveriza-se a solução anterior sobre pérolas NuPariel a cerca de 10 mL/minute a uma temperatura de entrada de cerca de 40 °C.

Etapa 2. Dispersa-se o citrato de trietilo e o talco em água e depois adiciona-se a dispersão de Eudragit L30D utilizando um misturador. Depois de estar dispersa, pulveriza-se esta dispersão sobre as pérolas carregadas com o fármaco da etapa 1, num leito fluidizado de 1 kg a cerca de 10 ml/minuto a uma temperatura de entrada de cerca de 40 °C.

Exemplo 7

Para determinar o efeito global e os parâmetros farmacocinéticos da composição farmacêutica de acordo com a presente invenção, faz-se o estudo, aleatório, controlado com um placebo, do escalonamento de doses únicas, numa

análise duplamente cega em indivíduos do género masculino, saudáveis. A composição farmacêutica, de acordo com a presente invenção, tem sido administrada sob a forma de uma suspensão oral.

A sequência do escalonamento da dose inicial antecipada é: 1, 3, 10, 30, 100, 300, 600 e 1000 mg. Depois, fez-se a análise de uma dose de 60 mg de agente activo.

População testada, critérios de inclusão e de exclusão

Envolveu-se um número total de 72 indivíduos, em grupos de 6 indivíduos, na fase I do estudo clínico feito nos EUA.

Os participantes no estudo foram seleccionados de acordo com os critérios de inclusão e de exclusão listados a seguir. No geral, indivíduos saudáveis, do género masculino, com idades no intervalo de 21 a 45 anos, que tenham revelado uma história normal relativamente ao sono, são indivíduos apropriados para o presente estudo.

Em particular, seleccionaram-se os indivíduos de acordo com os critérios de inclusão que se seguem:

Indivíduos do género masculino, com idades entre 21 e 45 anos.

- Com o peso do corpo de 30 kg/m² variando entre 40 e 100 kg e um índice de massa corporal (IMC) < 30 kg/m².
- Que são saudáveis conforme revelado por uma história clínica sem questões assinaláveis, um exame físico, os sinais vitais, avaliações laboratoriais, electro-

cardiograma (ECG) de derivação 12 e ECG em ambulatório utilizando um monitor de Holter por um período de 24 horas.

- Que dormirem 6,5-8,5 horas por noite nos 30 dias anteriores à escolha aleatória. Com uma rotina de se deitar à noite entre as 9:30 PM e 12:00 AM no mínimo durante uma semana antes da entrada no estudo.
- Que assinem o seu consentimento, depois de informados, para começar os procedimentos específicos do protocolo.

Os indivíduos que foram excluídos do presente estudo foram aqueles que:

- Tinham uma história clínica de anomalias significativas do sono durante os últimos 6 meses.
- Com qualquer irregularidade significativa do sono nos 30 dias anteriores à escolha aleatória incluindo as noites de trabalho ou de turnos.
- Que viajaram através de ≥ 3 fusos horários nos 30 dias anteriores à escolha aleatória.
- Com uma saturação de oxigênio (SpO_2) < 94 % medida por meio de oximetria.
- Que por rotina dormiram a sesta (≥ 15 minutos) nos 30 dias anteriores à escolha aleatória.
- Com qualquer história de hipersensibilidade a fármacos psicotrópicos ou hipnóticos.
- Com qualquer história de distúrbios psiquiátricos tal como psicose, distúrbio obsessivo-compulsivo, depressão clínica ou distúrbios de ansiedade/pânico.
- Com uma história ou qualquer estado clínico corrente que possa interferir com a absorção, distribuição, metabolismo ou excreção do fármaco.

- Que utilizem quaisquer hipnóticos ou auxiliares para o sono, incluindo melatonina, nos 30 dias anteriores à escolha aleatória.
- Com uma história de abuso de drogas ou de álcool.
- Com uma história de epilepsia ou feridas fechadas da cabeça no ano anterior.
- Com uma história de fumador ou utilização de produtos contendo nicotina nos últimos três meses.
- Que consumiram bebidas alcoólicas nas quarenta e oito (48) horas anteriores à escolha aleatória.
- Que consumiram, por rotina, ≥ 5 chávenas de chá, café ou soda, por dia, nos 30 dias anteriores à escolha aleatória.
- Que consumiram alimentos ou bebidas contendo cafeína nos 3 dias anteriores à dosagem.
- Com qualquer doença clinicamente significativa durante os 30 dias anteriores à escolha aleatória.
- Que utilizaram qualquer medicamento, incluindo medicamentos prescritos ou sem receita médica, quaisquer vitaminas e/ou suplementos minerais que excedam 300% dos valores diários, sumo de toranja e erva de S. João durante os sete (7) dias anteriores à escolha aleatória.
- Que recusem abster-se de se alimentarem dez (10) horas antes da dosagem e durante quatro (4) horas no seguimento da administração do fármaco do estudo e que recusem abster-se de álcool, cafeína ou alimentos ou bebidas contendo xantina durante todo o período do estudo.
- Que tenham participado em estudos clínicos nos 30 dias anteriores à escolha aleatória.
- Que tenham dado sangue ou produtos do sangue nos 30 dias anteriores à escolha aleatória.

- Que tenham resultados positivos no rastreio de drogas na urina, cotinina na urina, álcool no sangue, HBsAg, HBsAb (a menos que os indivíduos tenham sido imunizados) e VCH ou anti-VIH.
- Com uma latência do sono > 30 minutos ou uma eficiência do sono < 85 % ou > 95 %, conforme indicado pelo registo diário do sono do dia -7 ao dia -1 ou pela actigrafia na noite do dia -1 (primeira noite depois da chegada).

São permitidos desvios menores aos critérios de inclusão ou de exclusão mas apenas com a permissão especial do médico monitor do patrocinador, antes da entrada do indivíduo no estudo.

Concepção do estudo:

O estudo foi concebido como um estudo de aumento incremental de uma dose única, feito aleatoriamente, duplamente cego, controlado por placebos e feito com indivíduos do género masculino, adultos e saudáveis.

O estudo será conduzido com grupos de 6 indivíduos, 4 dos quais serão escolhidos aleatoriamente para tomar o fármaco activo e 2 dos quais irão tomar um placebo. Podem ser estudados até 12 grupos.

A sequência do escalonamento da dose inicial antecipada é: 1, 3, 10, 30, 100, 300, 600 e 1000 mg. Esta sequência pode ser alterada, se for indicado, com base nos seguintes princípios: 1) Pode-se estudar mais um grupo de indivíduos, com um nível inferior da dose, para melhorar a observação clínica; 2) Pode-se reduzir a taxa de escalonamento para um grupo subsequente, incluindo o estudo de uma dose inferior à dose máxima precedente; e 3) Pode-se

administrar um nível de dose com alimentos (por exemplo, refeição com elevado teor de gordura) para determinar a influência dos alimentos na biodisponibilidade. Quando administrada com alimentos, a dose não será maior do que 1/10 da dose administrada anteriormente, dose bem tolerada em condições de jejum. Os critérios para o escalonamento da dose são segurança, tolerância e disponibilidade de dados farmacocinéticos no seguimento da administração do fármaco do estudo a cada um dos grupos.

O escalonamento da dose continuará até se encontrar o limite da dose em virtude da toxicidade ou até se atingir a dose máxima.

Basicamente o estudo foi concebido com as fases seguintes:

- Rastreio
- Período de referência
- Período de tratamento

O período de rastreio pode durar até 28 dias antes da escolha aleatória. Durante este período, os indivíduos serão avaliados quanto à sua elegibilidade para o estudo e mantêm um registo diário do sono durante 6 noites consecutivas antes da admissão na unidade do estudo.

As avaliações que se seguem serão realizadas no período de rastreio depois de o indivíduo assinar o seu consentimento, depois de informado, no dia -7 ou antes desse dia.

- História clínica
- Exame físico
- Sinais vitais

- Saturação de oxigénio medida por meio de oximetria feita num dedo.
 - Avaliações laboratoriais
 - ECG convencional com derivação 12
 - ECG durante 24 h com um monitor de Holter ou um gravador digital H-12
 -
- Critérios de inclusão e de exclusão

Durante o período de 24 hr, quando os indivíduos estão a utilizar o monitor de Holter ou um gravador digital H-12 têm uma restrição em relação a actividades físicas ou exercícios vigorosos.

As avaliações laboratoriais mencionadas antes incluem: hematologia, química do soro, ensaios da função do fígado, serologia para HB_sAg, HB_sAb, anti-VCH e anti-VIH, análises de urina, rastreio de álcool no sangue e rastreio de drogas/cotina na urina.

Uma avaliação preliminar da elegibilidade dos indivíduos será realizada com base nos critérios de inclusão e de exclusão especificados antes e nos resultados dos exames anteriores.

O período de referência começa na noite de chegada do dia -2 até imediatamente antes da primeira medição da pré-dose no dia 1. Durante este período, os indivíduos vão ficar numa instalação onde se vai realizar o estudo e serão avaliados quanto à sua elegibilidade através da actualização da história clínica, exame físico, sinais vitais, oximetria, ensaios laboratoriais, rastreio de drogas, ECG de 24 h, actigrafia durante a noite e PCC (provas cognitivas feitas em computador) e treino da ESS

(escala de sonolência de Stanford). O seu registo diário do sono desde o dia -1 será completado e revisto na manhã do dia 1. Os indivíduos que correspondam aos critérios de entrada serão escolhidos aleatoriamente no fim do período de referência.

O período de referência vai começar na admissão na unidade do estudo na noite do dia -2 e termina imediatamente antes da primeira medição da pré-dose no dia 1.

Os indivíduos serão admitidos na unidade de estudo no dia -2 e ficarão confinados às instalações até ao dia 3 do estudo (4 noites e 5 dias). As refeições e as refeições ligeiras serão fornecidas pelo centro do estudo. Não é permitido que os indivíduos tragam alimentos ou bebidas para as instalações do estudo. Durante toda a estadia não são permitidos alimentos ou bebidas contendo toranja, sumo de toranja, álcool, cafeína ou xantina (incluindo chocolate). Não é permitido fumar nem tomar medicação para além dos fármacos do estudo, incluindo medicamentos sem receita médica ou plantas medicinais, tal como erva de S. João. Se tiver usado qualquer medicamento durante o período de referência, mesmo para tratar um evento adverso, o indivíduo será descontinuado do estudo.

Os sinais vitais e a SpO_2 da avaliação de referência serão medidos numa posição de costas, aproximadamente -24, -23,75, -23,5, -23, -22,5, -22, -21, -20, -19, -18, -16, -14 e -12 h da pré-dose depois de os indivíduos terem repousado numa posição de costas durante 3 minutos.

Além disso, vão realizar-se o ECG de derivação 12 e o EEG com SpO_2 convencionais da avaliação de referência.

Serão realizados rastreios de álcool no sangue, drogas/cotina na urina e ensaios laboratoriais (hematologia, química do soro, ensaios da função do fígado e análises de urina, etc.). O registo diário do sono dos indivíduos, nos últimos 6 dias, será revisto para a determinação da elegibilidade.

O período de tratamento durará até 5 dias. Na manhã do dia da dosagem, os indivíduos serão escolhidos aleatoriamente para receber uma dose oral quer do ingrediente activo do estudo, quer de um placebo. Os indivíduos serão monitorizados rigorosamente quanto à segurança e serão analisados utilizando várias medições farmacodinâmicas durante esta fase. Por exemplo, serão colhidas amostras de sangue e de urina para a determinação da concentração do agente activo e dos seus metabolitos.

A fase duplamente cega começa com a recolha da primeira medição da pré-dose no dia 1 e continua até ao fim do estudo no dia 5.

As medições dos sinais vitais, da oximetria e do ECG pré-dose serão realizadas na ordem anterior no prazo de 30 minutos antes da dosagem. Além disso, serão colhidas amostras de sangue e feitos ensaios laboratoriais (hematologia, química do soro, ensaios da função do fígado e análises de urina) pré-dose depois de se terem medido os sinais vitais, SpO₂ e ECG.

Subsequentemente, a ESS (escala de sonolência de Stanford) e as PCC (provas cognitivas computadorizadas) pré-dosagem serão realizadas depois da recolha de amostras de sangue pré-dose. A ESS será feita primeiro, depois serão

feitas as PCC na seguinte sequência: tempo de reacção simples, tempo da reacção de escolha e depois vigilância no dedo.

Depois da administração, registrar-se-ão os sinais vitais e a SpO₂ às 0,25, 0,5, 1,0, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 30, 36, 48, 60, 72, 84 h depois da dosagem e no fim do estudo, que será 96 h após a dosagem.

As amostras farmacocinéticas serão analisadas após cada grupo ter sido examinado quanto à extensão de exposição ao fármaco. Recolher-se-ão amostras de sangue para a determinação do agente activo, dos seus metabolitos e de substâncias relacionadas, nos momentos indicados a seguir: 0,25, 0,5, 1,0, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10,12, 24, 30, 36, 48, 60, 72, 84 h depois da dosagem e no fim do estudo. Podem realizar-se até mais 5 recolhas adicionais de amostras de sangue após a dosagem e/ou o tempo de desenhar os parâmetros farmacocinéticos podem mudar se indicado, após a análise das amostras de sangue dos grupos anteriores. As amostras serão colhidas depois de se obterem os sinais vitais, oximetria e ECG.

As amostras farmacocinéticas foram retiradas da composição farmacêutica de acordo com a presente invenção, compreendendo 1 mg, 3, mg, 10 mg, 30 mg e 60 mg de 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona. A concentração média no plasma dos indivíduos analisados é dada no quadro II.

Quadro II

| Tempo (h) | 1 mg composição | 3 mg composição | 10 mg composição | 30 mg composição | 60 mg composição |
|-----------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| Tempo (h) | 1 mg composição | 3 mg composição | 10 mg composição | 30 mg composição | 60 mg composição |
|-----------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 0,25 | 0 | 0 | 0 | 0,26625 | 0,6355 |
| 0,5 | 0,02525 | 0,17275 | 2,447625 | 9,185 | 65,435 |
| 1 | 0,463 | 3,04025 | 20,22625 | 82,2 | 250,125 |
| 1,5 | 0,69675 | 3,8775 | 26,2125 | 111 | 267 |
| 2 | 0,97825 | 5,2975 | 25,375 | 106,1 | 251,5 |
| 3 | 1,1315 | 5,2625 | 21,9875 | 94,4 | 243,75 |
| 4 | 1,2125 | 4,7125 | 17,8 | 84,35 | 210,75 |
| 5 | 1,125 | 4,325 | 15,19875 | 70,375 | 176,25 |
| 6 | 1,12 | 3,58 | 13,5175 | 63,575 | 153 |
| 8 | 0,93075 | 2,925 | 10,2675 | 48,55 | 115,675 |
| 10 | 0,807 | 2,195 | 7,875 | 39 | 85,8 |
| 12 | 0,667 | 1,687 | 6,205 | 29,55 | 68,25 |
| 24 | 0,3755 | 0,90475 | 2,405 | 7,585 | 20,225 |
| 30 | 0,2835 | 0,53375 | 1,248625 | 9,445 | 12,625 |
| 36 | 0,2155 | 0,34175 | 1,21175 | 4,1225 | 7,25 |
| 48 | 0,119 | 0,155 | 0,685 | 2,145 | 3,2875 |
| 60 | 0 | 0,0545 | 0,3655 | 1,04125 | 1,4215 |
| 72 | 0 | 0,03225 | 0,198875 | 0,62375 | 0,7625 |
| 84 | 0 | 0 | 0,105 | 0,32025 | 0,417 |
| 96 | 0 | 0 | 0,022625 | 0,08175 | 0,21375 |

Além disso, os ensaios laboratoriais (hematologia, química do soro, ensaios da função do fígado e análises de urina) serão feitos 24 e 48 horas depois da dosagem e no fim do estudo.

A avaliação farmacodinâmica utilizando ESS e PCC será realizada (na mesma ordem que a pré-dosagem) a 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 h após a dosagem, depois da avaliação dos sinais vitais e da oximetria e da recolha das amostras farmacocinéticas. A ESS será realizada antes das PCC.

Durante o estudo, as refeições serão dadas em tempos pré-determinados e, se necessário, o investigador pode

decidir saltar algumas refeições para um indivíduo, dependendo do grau de sedação no momento dessa refeição.

Os indivíduos podem deixar as instalações depois dos procedimentos das 48 h estarem completos e voltar para as instalações para os procedimentos subsequentes (medições dos sinais vitais e colheitas de sangue) em horários especificados. Pode-se pedir aos indivíduos que permaneçam confinados ao local do estudo, à disposição do investigador devido a quaisquer eventos adversos ou por outras razões relacionadas com a segurança.

As avaliações finais do estudo serão realizadas 96 h após a dosagem ou no momento de descontinuar precocemente a participação. Essas avaliações incluirão sinais vitais (pressão sanguínea, pulsações, taxa respiratória e temperatura), oximetria, exame físico, ECG, ensaios laboratoriais (hematologia, química do soro, ensaios da função do fígado e análises de urina) amostragem de sangue para avaliação farmacocinética.

Lisboa, 29 de Junho de 2010.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica caracterizada pelo facto de se utilizar no tratamento de depressão, adição e/ou dependência do álcool, pressão pré-menstrual, síndrome pré-menstrual ou distúrbio disfórico pré-menstrual, compreendendo 3α -hidroxi- 3β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)- 5α -pregnan-20-ona ou um seu sal ou um seu solvato, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico e um ou mais excipientes , aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, em que a composição providencia níveis de 3α -hidroxi- 3β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)- 5α -pregnan-20-ona em estado estacionário no plasma num intervalo entre 5 ng/mL e 500 ng/mL durante um período de 12 h a 24 h no seguimento da administração.
2. Composição farmacêutica para se utilizar de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo facto de a composição providenciar níveis de 3α -hidroxi- 3β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)- 5α -pregnan-20-ona em estado estacionário no plasma num intervalo entre 50 ng/mL a 500 ng/mL, de 50 ng/mL a 400 ng/mL, de 50 ng/mL a 325 ng/mL, e 50 ng/mL a 100 ng/mL ou de 100 ng/mL a 250 ng/mL.
3. Composição farmacêutica para se utilizar de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo facto de a composição providenciar níveis de 3α -hidroxi- 3β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)- 5α -pregnan-20-ona, em estado estacionário no plasma, num intervalo entre 50 ng/mL e 250 ng/mL.
4. Composição farmacêutica para se utilizar de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 3, caracterizada

pelo facto de a composição farmacêutica compreender de 20 mg a 40 mg, preferencialmente 30 mg, de 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona.

5. Composição farmacêutica para se utilizar de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo facto de a composição farmacêutica ser apropriada para administração oral.
6. Composição farmacêutica para se utilizar de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo facto de a composição farmacêutica estar sob a forma de um comprimido de matriz hidrofílica, multipartículas extrudidas por fusão, encapsuladas, um comprimido de matriz hidrofóbica, uma granulação extrudida por fusão ou pérolas de libertação controlada.

Lisboa, 29 de Junho de 2010.

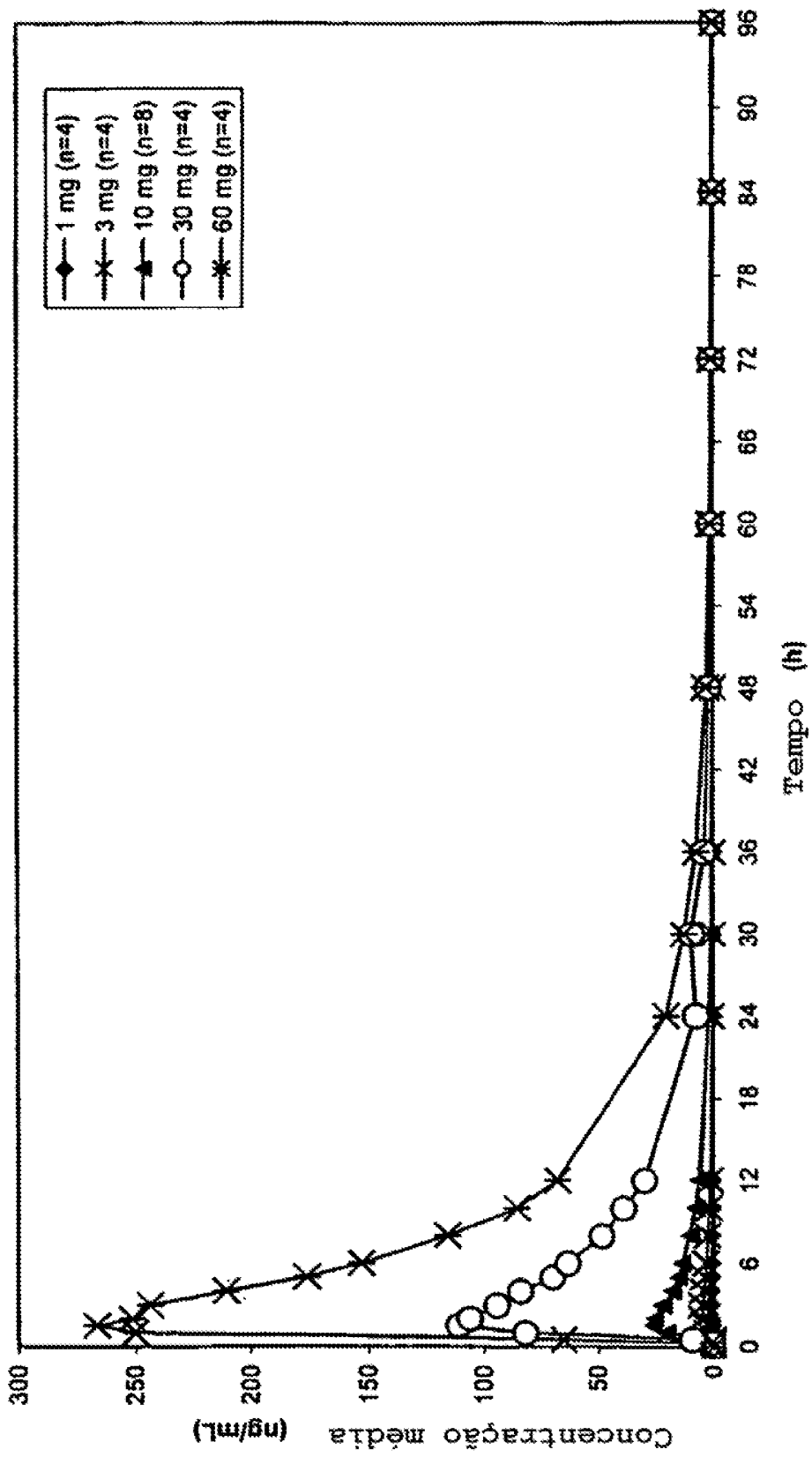


Figura 1

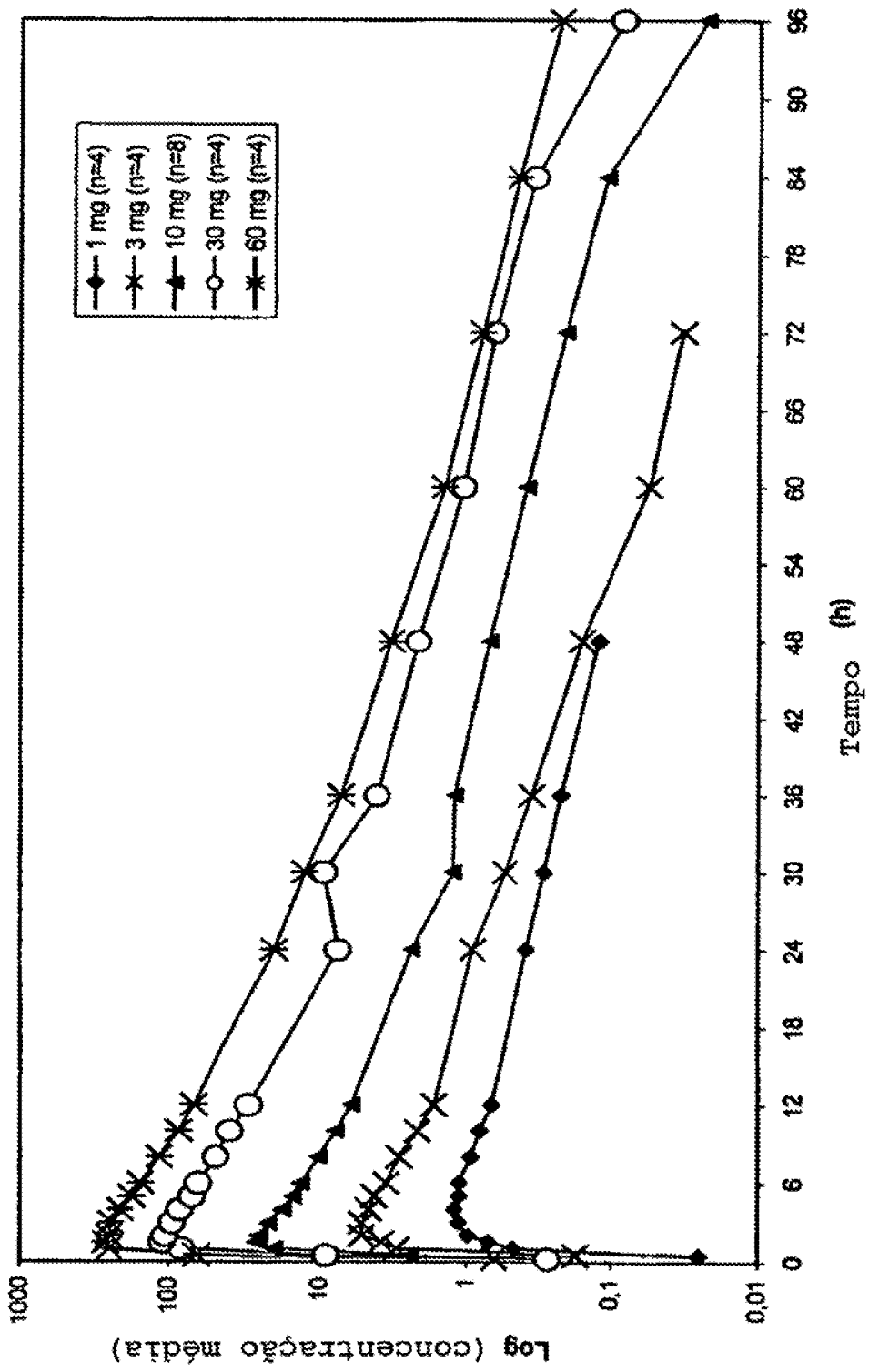


Figura 2

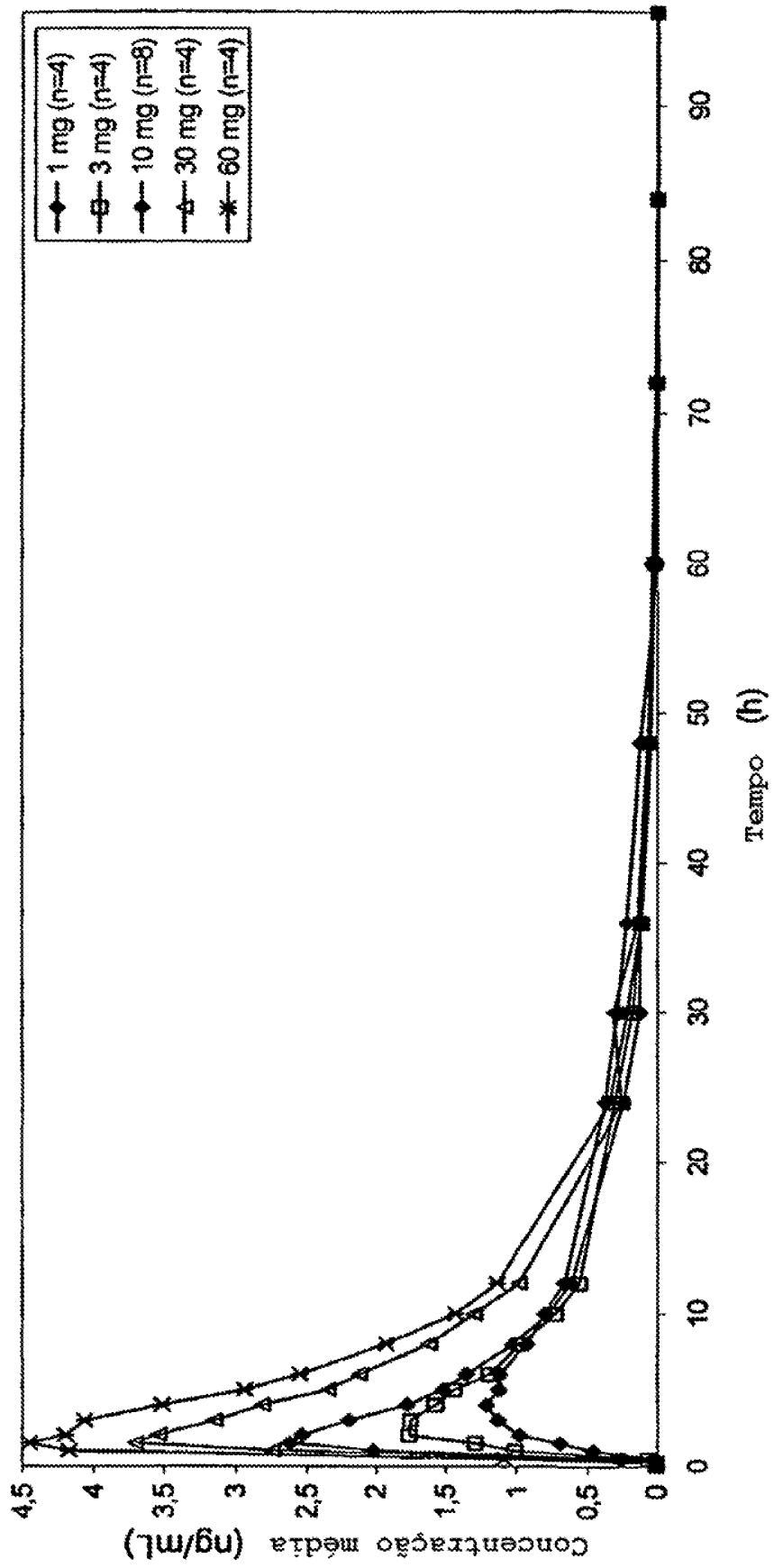


Figura 3