

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 778**

51 Int. Cl.:

A61K 31/568 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2013 PCT/US2013/076497**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.07.2014 WO14105620**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2013 E 13819136 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2017 EP 2938346**

54 Título: **Uso de pregn-4-en-20-in-3-ona para el tratamiento de trastornos depresivos**

30 Prioridad:

28.12.2012 US 201261747167 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.07.2017

73 Titular/es:

**PHERIN PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
4962 El Camino Real, Suite 223
Los Altos, CA 94022, US**

72 Inventor/es:

MONTI, LOUIS

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 625 778 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso de pregn-4-en-20-in-3-ona para el tratamiento de trastornos depresivos

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere al tratamiento de trastornos depresivos.

10 **Antecedentes de la técnica**

Depresión

La depresión es un trastorno mental común y se refiere a un estado mental con un estado de ánimo bajo (deprimido) y aversión a la actividad. Los síntomas relacionados con la depresión incluyen sentimientos persistentes de ansiedad o tristeza, sentimientos de indefensión, desesperación, pesimismo y/o inutilidad, baja energía, desasosiego, irritabilidad, fatiga, pérdida de interés en las actividades placenteras o los hobbies, sueño excesivo o insomnio, comer en exceso o pérdida de apetito, pensamientos de suicidio e intentos de suicidio. La presencia, el número, la gravedad, la frecuencia y la duración de estos síntomas pueden variar de un individuo a otro y de un momento a otro para un individuo dado.

Los psiquiatras clasifican los trastornos mentales, tales como la depresión, mediante el uso de clasificaciones tales como las del *DSM-IV-TR* (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, cuarta Edición, Revisión del texto, American Psychiatric Association, Washington DC, 2000). Los tipos de depresión más habituales son el trastorno depresivo mayor (TDM), clasificado en el *DSM-IV-TR* con el código 296.3x (véase el *DSM-IV-TR* en las páginas 349-356 para una descripción del episodio depresivo mayor, y las páginas 369-376 para el TDM) el trastorno distímico (TD), clasificado en el *DSM-IV-TR* con el código 300.4 (véase el *DSM-IV-TR* en las páginas 345-348 y 376-381). Los criterios diagnósticos del TDM son, en resumen, la presencia de al menos un episodio depresivo mayor (es decir, la presencia de cinco o más de los siguientes síntomas prácticamente todos los días: (1) estado de ánimo deprimido – puede ser un estado de ánimo irritable en niños o adolescentes, (2) pérdida de interés o de placer en las actividades cotidianas, (3) pérdida o ganancia significativa de peso, o disminución o aumento del apetito, (4) insomnio o hipersomnio, (5) agitación o retraso psicomotor, (6) fatiga o pérdida de energía, (7) sentimientos de inutilidad o culpa excesiva o inapropiada, (8) disminución en la capacidad para pensar o concentrarse, y (9) pensamientos recurrentes de muerte, ideas suicidas recurrentes o intentos de suicidio o planes específicos de suicidio; que incluyen al menos uno de (1) y (2) presente durante el mismo periodo de 2 semanas, que representa un cambio con respecto al comportamiento previo; los síntomas causan un distrés o un deterioro clínicamente significativo, y no son debidos a los efectos de una sustancia, de una afección médica o de un luto) no se explican mejor por otras afecciones y carecen de episodios maniacos, mixtos o hipomaniacos. Los criterios diagnósticos del TD son, en resumen, (1) un estado de ánimo deprimido durante la mayor parte del día durante la mayoría de los días a lo largo de al menos 2 años - a lo largo de al menos 1 año en niños o adolescentes, y puede ser un estado de ánimo irritable; (2) la presencia, durante la depresión, de síntomas tales como alteraciones del sueño, fatiga y sentimientos de desesperación; (3) ningún periodo continuo de más de 2 meses durante los 2 años - 1 año para niños o adolescentes – sin los síntomas de (1) y (2); y ningún episodio depresivo mayor presente en los primeros 2 años - 1 año para niños o adolescentes – de la alteración, de forma que el trastorno no se explica mejor que mediante el TDM. Como indica el *DSM-IV-TR* (página 374), el TDM y el TD se diferencian basándose en la gravedad, la cronicidad y la persistencia, y "el diagnóstico diferencial entre ellos se hace particularmente difícil por el hecho de que los dos trastornos comparten unos síntomas similares... ". Otras afecciones depresivas pueden desarrollarse en unas circunstancias especiales, y el *DSM-IV-TR* incluye "especificadores" tales como la aparición postparto (páginas 422-423), y un patrón estacional (páginas 425-427) como potencialmente aplicables al TDM – en referencia a las afecciones denominadas habitualmente depresión postparto y trastorno afectivo estacional. El *DSM-IV-TR* incluye bajo Trastorno depresivo no especificado de otro modo (código 311, páginas 381-382) el trastorno depresivo menor (episodios de al menos 2 semanas de síntomas depresivos pero con menos de los cinco puntos necesarios para el TDM), y el trastorno depresivo breve recurrente (episodios depresivos que duran entre 2 días y 2 semanas al menos una vez al mes durante 12 meses y que no están relacionados con el ciclo menstrual). El *DSM-IV-TR* también incluye bajo Trastorno del estado de ánimo debido a una afección médica general con características depresivas o Trastorno del estado de ánimo debido a una afección médica general con un episodio de tipo depresivo mayor (código 293.83, páginas 401-406) un estado de ánimo predominantemente deprimido que es una consecuencia fisiológica de una afección médica general; y en Trastorno de ajuste con estado de ánimo deprimido (código 309.0, páginas 679-683) un estado de ánimo deprimido en respuesta a un agente estresante, que pueden incluir una afección médica. Debido a que el estado de ánimo deprimido se relaciona frecuentemente con afecciones médicas crónicas tales como el cáncer, y con afecciones dolorosas crónicas, es conveniente considerar estas tres últimas afecciones conjuntamente cuando se relaciona el Trastorno de ajuste con estado de ánimo deprimido con una afección médica como "trastornos depresivos relacionados con una con una afección médica".

Tratamiento farmacológico de la depresión

65

Hay disponibles varias medicaciones antidepresivas para su uso en el tratamiento de la depresión. Generalmente se caracterizan por su efecto sobre las sustancias químicas naturales del cerebro:

- 5 (1) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) incluyen citalopram (CELEXA), escitalopram (LEXAPRO), fluoxetina (PROZAC), paroxetina (PAXIL) y sertralina (ZOLOFT). Estos son el tratamiento inicial más habitual para la depresión debido a que son más seguros y generalmente provocan menos efectos secundarios desagradables que otros tipos de antidepresivos. Los efectos secundarios más habituales incluyen disminución en el apetito sexual y retraso en el orgasmo. Otros efectos secundarios, que pueden incluir problemas digestivos, nerviosismo, desasosiego, cefaleas e insomnio, pueden disminuir con el tiempo;
- 10 (2) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina/noradrenalina (ISRSN) incluyen desvenlafaxina (PRISTIQ), duloxetina (CYMBALTA) y venlafaxina (EFFEXOR XR). Los efectos secundarios son similares a los provocados por los ISRS y pueden provocar un aumento en la sudoración, sequedad de boca, taquicardia y estreñimiento;
- 15 (3) inhibidores de la recaptación de noradrenalina/dopamina (IRND) incluyen bupropión (WELLBUTRIN). El bupropión es uno de los pocos antidepresivos que no provoca efectos secundarios sexuales, aunque a altas dosis puede aumentar el riesgo de convulsiones;
- 20 (4) antidepresivos atípicos, que incluyen mirtazapina (REMERON) y trazodona (OLEPTRO). Estos antidepresivos son sedantes y habitualmente se toman por la noche. El antidepresivo atípico más reciente, la vilazodona (VIIBRYD), tiene un bajo riesgo de efectos secundarios sexuales pero sus efectos secundarios más habituales son diarrea, náuseas, vómitos e insomnio;
- 25 (5) algunos antidepresivos tricíclicos incluyen desipramina (NORPRAMIN), doxepina (SILENOR), imipramina (TOFRANIL), maprotilina, protriptalina (VIVACTIL) y trimipramina (SURMONTIL). Estos se han usado durante muchos años y generalmente son tan eficaces como los medicamentos más nuevos – generalmente tienen el efecto de los ISRSN pero con un efecto secundario antihistamínico y anticolinérgico – pero generalmente sólo se usan cuando el tratamiento con ISRS/ISRSN es ineficaz debido a que tienden a tener unos efectos secundarios más numerosos y más graves que pueden incluir sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento, retención urinaria, bradicardia, confusión y aumento de peso;
- 30 (6) inhibidores de la oxidasa de monoamina (IMAO), que incluyen fenelzina (NARDIL) y tranilcipromina (PAARANTE). Estos son habitualmente prescritos únicamente como último recurso cuando otras medicaciones no han funcionado, debido a que pueden tener graves efectos secundarios. Requiere una dieta estricta debido a las peligrosas y potencialmente mortales interacciones con la tiramina – los alimentos que la contienen, por ejemplo, algunos quesos, encurtidos y vinos, y algunos medicamentos, incluyendo los descongestivos, y no pueden ser combinados con los ISRS.

35 Todas estas medicaciones antidepresivas y similares ("tratamiento antidepresivo convencional") están relacionadas con efectos secundarios con unos grados de significación variables; y la mayoría tarda varias semanas, normalmente tres o más semanas, y hasta ocho semanas, en conseguir un efecto completo y en que se atenúen los efectos secundarios.

40 Asociación de la depresión con los trastornos del sueño

Como se ha mencionado anteriormente, uno de los criterios que puede usarse para el diagnóstico de un episodio depresivo mayor es el insomnio o el hipersomnio; y tanto la bibliografía científica como la popular aprecian una elevada incidencia de alteraciones en el sueño, particularmente insomnio, en los individuos que padecen una

45 depresión. Desafortunadamente, uno de los efectos secundarios habituales de los ISRS y de los ISRSN, los tratamientos farmacológicos más habituales para la depresión, es el insomnio. Manber et al., "Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia Enhances Depression Outcome in Patients with Comorbid Major Depressive Disorder and Insomnia", *Sleep*, 2008, 31(4): 489-495, informa de que los síntomas de insomnio obstruyen la respuesta al tratamiento antidepresivo, y que un insomnio continuo después de una fase aguda de tratamiento antidepresivo representa un riesgo significativo de recaída. En un estudio piloto con 30 individuos con un diagnóstico de TDM y de insomnio, averiguaron que el tratamiento para la depresión con escitalopram más un tratamiento para el insomnio con una terapia de comportamiento cognitivo prácticamente duplicaban la tasa de remisión de la depresión (61,5 %) con respecto al tratamiento con escitalopram más una terapia de control de cuasi-desensibilización (33,3 %), mientras que la remisión del insomnio era más de 6 veces mayor (del 50,0 % en comparación con el 7,7 %).

55 Receptores quimiosensoriales nasales, órgano vomeronasal y ferinas

Los receptores quimiosensoriales nasales, incluyendo el órgano vomeronasal ("OVN"; también conocido como "órgano de Jacobson", un órgano quimiosensorial bilateral que se encuentra en la mayoría de los vertebrados, incluyendo los seres humanos) se encuentran en el revestimiento mucoso del septo nasal y de la fosa nasal dorsal, y se han relacionado con la recepción de feromonas en la mayoría de las especies (véase de forma general Muller-Schwarze y Silverstein, "Chemical Signals", Plenum Press, Nueva York (1980); Monti-Bloch et al., "Effect of putative pheromones on the electrical activity of the human vomeronasal organ and olfactory epithelium", *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 1991, 39 (4): 573-582; Monti-Bloch et al., "The Human Vomeronasal System: A Review", *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1998, 855: 373-389). Los axones del neuroepitelio de los receptores quimiosensoriales nasales, incluyendo el

60

65 OVN, tienen entrada directa al hipotálamo y a la amígdala límbica del cerebro, mientras que los procesos distales

(microvellosidades) pueden servir como receptores quimiosensoriales (Stensaas et al., "Ultrastructure of the human vomeronasal organ", J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 1991,39 (4): 553-560).

Las feromonas humanas administradas en el área del septo nasal se unen a los receptores quimiosensoriales locales y desencadenan señales nerviosas que llegan al cerebro induciendo cambios fisiológicos y del comportamiento (Grosser et al., "Behavioral and electrophysiological effects of androstadienone, a human pheromone", Psychoneuroendocrinology, 2000, 25: 289-299). Los análogos sintéticos de las feromonas humanas, denominados ferinas (sustancias que se unen a los receptores quimiosensoriales nasales, incluyendo los receptores del OVN) pueden inducir unos fuertes cambios fisiológicos, farmacológicos y de comportamiento cuando son administradas por vía aérea a estos receptores a través de las fosas nasales. Esta información está apoyada por numerosos estudios en voluntarios humanos mediante el uso de imágenes funcionales de resonancia magnética y de tomografía de emisión de positrones, que muestran que las ferinas activan selectivamente las áreas del cerebro (el hipotálamo, el sistema límbico, la circunvolución del cuerpo caloso, el tálamo anterior y la corteza prefrontal), donde se integran sus efectos fisiológicos, farmacológicos y del comportamiento. Los estudios con diversas ferinas han mostrado que, debido a que los compuestos actúan directamente sobre los receptores quimiosensoriales nasales que están conectados directamente con el cerebro, la administración de los compuestos causa un efecto sobre marcadores fisiológicos (por ejemplo, respuestas del sistema nervioso autónomo y en el EEG) en entre unos pocos segundos y menos de un minuto, y un efecto sobre los marcadores de metabolitos endocrinos y de neurotransmisores en entre aproximadamente 10 - 15 minutos.

Monti et al., Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. nº 2003/0045514, "17-methylene-androstan-3 α -ol analogs as CRH inhibitors" desvelan ciertos análogos del 17-metilenoandrostan-3 α -ol como inhibidores de la hormona liberadora de corticotropina, potencialmente útiles como antidepresivos mediante una administración vomeronasal.

La pregn-4-en-20-in-3-ona

La pregn-4-en-20-in-3-ona y su síntesis se describen en Krubiner et al., "The Synthesis of 17-Deoxi-17- α and -17 β 20-pregnynes and -20-pregnenes", J. Org. Chem., 1969, 34 (11): 3502-3505. Berliner et al., en la Patente de EE.UU. nº 5563131, "Pregnane steroids as neurochemical initiators of change in human hypothalamic function and related pharmaceutical compositions and methods", describen el uso de diversos esteroides de pregnano como compuestos capaces de alterar la función hipotalámica o autónoma mediante una administración en el órgano vomeronasal de un individuo. En la patente se divulga la pregn-4-en-20-in-3-ona, en la que es el compuesto A1/P5 en el diagrama de pregnanos (parte inferior izquierda de la columna 18, descrita como "conocido") y se menciona como la pregn-4-en-3-on-20-ina (columna 61, línea 26, Ejemplo 15, que la divulga como el material de partida del pregn-4-en-20-in-3 β -ol). La patente reivindica de forma genérica composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto y métodos para alterar la función hipotalámica o autónoma con las mismas mediante una administración vomeronasal, aunque no se proporcionan datos del compuesto. Una continuación parcial, de Jennings-White et al., en la Patente de EE.UU. nº 5994333, "Pregnane and cholane steroids as neurochemical initiators of change in hypothalamic function and related pharmaceutical compositions and methods", tiene la misma divulgación. Algunas patentes posteriores, tales como Jennings-White et al., la Patente de EE.UU. nº 6057439, "Steroids as neurochemical stimulators of the OVN to alleviate symptoms of PMS and anxiety", Jennings-White et al., la Patente de EE.UU. nº 6066627, "Steroids as neurochemical initiators of change in human blood levels of LH", Jennings-White et al., la Patente de EE.UU. nº 6117860, "Steroids as neurochemical stimulators of the OVN to treat paroxistic tachycardia", y Berliner et al., la Patente de EE.UU. nº 6331534, "Steroids as neurochemical stimulators of the OVN to alleviate pain", tienen unas divulgaciones similares con respecto a la pregn-4-en-20-in-3-ona, e incluyen muchos esteroides de diferentes clases. El documento US 6.057.439 describe un método para el alivio de los síntomas del SPM y de la ansiedad mediante la administración por vía nasal de un esteroide humano de vomeroferina. El documento WO 94/28904 describe un método para alterar la función hipotalámica en un individuo mediante la administración de un semioquímico humano. El documento US 2002/0123138 A1 describe un receptor del OVN humano y su ARNm, ADNc y secuencia de aminoácidos.

Sumario de la invención

En un primer aspecto, esta invención es la pregn-4-en-20-in-3-ona para su uso en el tratamiento por vía nasal de un individuo que padece un trastorno depresivo.

En otro aspecto, esta invención proporciona una formulación farmacéutica para su uso en el tratamiento por vía nasal de un trastorno depresivo que comprende pregn-4-en-20-in-3-ona y un excipiente nasalmente aceptable.

La pregn-4-en-20-in-3-ona tiene utilidad en particular en el tratamiento de trastornos depresivos (en el tratamiento de individuos que padecen trastornos depresivos); y se espera que tenga las siguientes ventajas sobre los antidepresivos convencionales:

- (1) facilidad de administración en comparación con las formas inyectables de los antidepresivos usadas en el entorno del paciente hospitalizado, mientras conservan la capacidad para un uso agudo;

(2) un inicio rápido del efecto, debido a la administración local directa del compuesto en los receptores quimiosensoriales nasales y la consiguiente acción. Se sabe que los antidepresivos actuales, administrados normalmente por vía oral, tardan varios días, y más normalmente, semanas en conseguir una eficacia terapéutica;

(3) ausencia de efectos secundarios o de toxicidad local nasal y sistémica, debido a las muy bajas dosis (de entre nanogramos y unos pocos microgramos) usadas y a la vía de administración local. La mayor parte de los antidepresivos actuales presenta diversos efectos secundarios, según se ha descrito en el párrafo anterior;

(4) ausencia de supresión del comportamiento sexual, por la misma razón que en (3), anteriormente. La mayor parte de los antidepresivos actuales afectan negativamente al comportamiento sexual (disminución del deseo sexual, de la función eréctil y del orgasmo); y

5) un efecto beneficioso sobre el insomnio inicial (dificultad para quedarse dormido temprano por la noche), siendo por lo tanto especialmente útil en el tratamiento de individuos que padecen trastornos depresivos e insomnio.

Las realizaciones preferidas están caracterizadas por la memoria descriptiva y por las características de las reivindicaciones 1 a 18 de esta solicitud según se presenta, y por las correspondientes composiciones farmacéuticas, dispositivos, métodos y usos del compuesto.

Descripción de la invención

Definiciones

Un "trastorno depresivo" es un trastorno seleccionado entre un trastorno depresivo mayor, un trastorno distímico, un trastorno depresivo menor, un trastorno depresivo breve recurrente y un trastorno depresivo relacionado con una afección médica, según se ha descrito en el párrafo anterior.

"Administración por vía nasal" o "administración intranasal" es una administración en los receptores quimiosensoriales nasales, incluyendo los receptores del OVN. En un entorno clínico, esto puede llevarse a cabo mediante el uso de una sonda diseñada específicamente para la administración de la pregn-4-en-20-in-3-ona esencialmente únicamente en el OVN (dicha sonda, diseñada también para medir el efecto en el tejido vomeronasal, se describe en Monti-Bloch, en la Patente de EE.UU. nº 5303703, "Combined neuroepithelial sample delivery electrode device and methods of using de same"). Sin embargo, más habitualmente la administración por vía nasal comprende la administración en las fosas nasales de una forma que dirija de forma deseable la pregn-4-en-20-in-3-ona generalmente hacia los receptores quimiosensoriales nasales, incluyendo los receptores del OVN.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de pregn-4-en-20-in-3-ona que, cuando es administrada en los receptores quimiosensoriales nasales de un individuo que padece un trastorno depresivo, es suficiente para efectuar el tratamiento del trastorno depresivo, pero es una cantidad que es insuficiente para tener un efecto sistémico sobre el trastorno depresivo mediante su absorción en la circulación. "Tratar" o "tratamiento" de un trastorno depresivo incluye uno o más de:

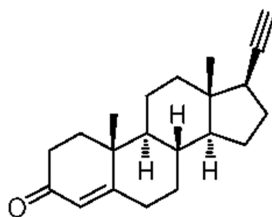
- (1) la inhibición de la aparición del trastorno depresivo o de un síntoma del mismo;
- (2) el alivio del trastorno depresivo o de un síntoma del mismo, cuando se produce, y
- (3) la mitigación de los síntomas del trastorno depresivo.

Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un excipiente que es útil en la preparación de una formulación farmacéutica que generalmente es seguro, no tóxico y deseable. Estos excipientes pueden ser sólidos, líquidos, semisólidos, o en el caso de una composición en aerosol, gaseosos.

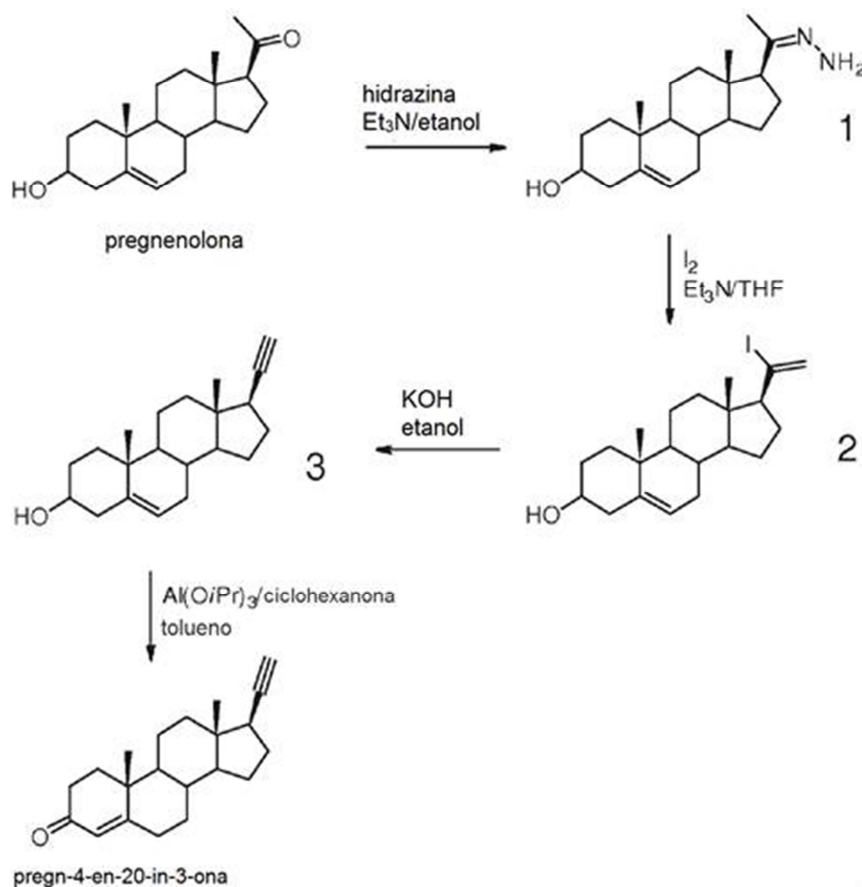
"Que comprende", "que contiene", "que incluye", y sus variantes gramaticales, son expresiones de inclusión y no de limitación, y especifican la presencia de los componentes, los grupos y las etapas establecidos, y similares, pero no excluyen la presencia o la adición de otros componentes, grupos, etapas, y similares. Por lo tanto, "que comprende" no significa "que consiste en", "que consiste sustancialmente en" o "que consiste únicamente en"; y, por ejemplo, una formulación "que comprende" un compuesto debe contener ese compuesto, pero también puede contener otros principios activos y/o excipientes.

La pregn-4-en-20-in-3-ona y su preparación

La pregn-4-en-20-in-3-ona es el compuesto de la fórmula



5 La preparación de la pregn-4-en-20-in-3-ona se describe en el artículo de Krubiner et al. mencionado en el párrafo [0015], partiendo del fácilmente disponible comercialmente esteroide pregnenolona (la 3 β -hidroxi-pregn-5-en-20-ona, disponible en diversos proveedores de varios países, tales como NetQem en los Estados Unidos y en diversos proveedores extranjeros), según se ilustra en el siguiente esquema de reacción:



10 A partir de la descripción de la síntesis del artículo de Krubiner et al.: en la primera etapa se ponen a reflujo la pregnenolona, 20 g, hidrato de hidrazina, 15 ml de 85 %, y trimetilamina, 75 ml, en 200 ml de etanol, durante 4 horas. La mezcla de reacción se vierte en agua, y el precipitado se filtra y se lava para dar **1**, pregnenolona hidrazona, 19,37 g.

15 En la segunda etapa se añade gota a gota una solución de yodo, 36 g, en 100 ml de tetrahidrofurano bajo nitrógeno a una solución de **1**, 19,37 g, y trietilamina, 500 ml, en 1 l de tetrahidrofurano anhidro. El color del yodo desaparece durante la adición y evoluciona gas, y se forma un precipitado de yodhidrato de trietilamina parcialmente a través de la adición. Al final de la adición, el color del yodo no se difumina. La mezcla de reacción se agita después durante 1 hora, se concentra a vacío, se disuelve en diclorometano, se lava con ácido clorhídrico 2 N y después con tiosulfato de sodio acuoso al 5 %, y se seca. La retirada del disolvente proporciona un producto oleoso **2**, el 20-yodopregna-5,20-dien-3 β -ol, que cristaliza después de un periodo de reposo. Este se cristaliza en etanol acuoso para dar **2**, 12,4 g.

25 En la tercera etapa se añade **2**, 9,38 g, a una solución de hidróxido de potasio, 30 g, en 350 ml de etanol, y la mezcla se calienta a reflujo durante 4 horas, después se enfría. La mayor parte del etanol se retira a vacío, se añade agua y la mezcla de reacción se acidifica con ácido clorhídrico 6 N y se extrae con éter. El éter se seca, después se elimina, para dar **3**, la 3 β -hidroxipregna-5-en-20-ina, en forma de un sólido de color castaño. Dos cristalizaciones en

etanol acuoso proporcionan **3**, 4,16 g, con una segunda cosecha de 1,63 g.

En la etapa final se calienta a reflujo una solución de **3**, 1,63 g, y ciclohexanona, 50 ml, en 200 ml de tolueno, mediante el uso de una trampa Dean-Stark para retirar 60 ml del disolvente, y se añade una solución de triisopropóxido de aluminio, 2,0 g, en 20 ml de tolueno seco y la mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría, se añaden éter y agua y el éter se lava con hidróxido de potasio acuoso al 2 % y después se destila con vapor. La mezcla resultante se extrae con éter, y el éter se seca, se decolora sobre carbón y se evapora para dar la pregn-4-en-20-in-3-ona, 3,6 g, en forma de un aceite de color amarillo. El aceite se purifica mediante una cromatografía en gel de sílice, 40 g, eluyendo con benceno/acetato de etilo, a 99:1 y 19:1, para dar la pregn-4-en-20-in-3-ona, 1,58 g, en forma de un material cristalino. La cristalización en éter/éter de petróleo proporciona la pregn-4-en-20-in-3-ona, 966 mg.

Una persona con la pericia habitual en la materia no tendrá ninguna dificultad, considerando esa pericia y esta divulgación (incluyendo el artículo de Krubiner et al. mencionado anteriormente), en la preparación de la pregn-4-en-20-in-3-ona.

Formulación y administración

La pregn-4-en-20-in-3-ona puede ser administrada por vía nasal a través de cualquier vía adecuada. Algunas vías de administración incluyen, pero no se limitan a, aplicaciones tópicas (por ejemplo, de una crema o de un gel dérmico o preferentemente intranasal), un pulverizador nasal, un pulverizador de polvo nasal, un aerosol, y similares. Las formulaciones farmacéuticas serán generalmente formulaciones diseñadas para la administración del fármaco a través de las membranas mucosas o formulaciones transdérmicas. Algunas formulaciones adecuadas para cada uno de estos métodos de administración pueden encontrarse, por ejemplo, en Gennaro, ed., "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20 ed., Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, Pennsylvania, (2003). Algunas formulaciones típicas preferidas serán soluciones acuosas para pulverización nasal, y contendrán la pregn-4-en-20-in-3-ona y agua, normalmente también contendrán uno o más de otros excipientes farmacéuticamente aceptables para aumentar la solubilidad acuosa de la pregn-4-en-20-in-3-ona, tales como alcoholes y glicoles (por ejemplo, etanol y propilenglicol), y también pueden contener uno o más de otros excipientes farmacéuticamente aceptables tales como conservantes, ajustadores de la tonicidad, y similares, tal como son bien conocidos para soluciones acuosas para pulverización nasal. Los dispositivos de administración adecuados para estas formulaciones son las bombas de pulverización para dosificación por vía nasal de uso habitual para la administración intranasal de esteroides para alergias y asma. Dichas bombas son fabricadas por diversos fabricantes. Los volúmenes de líquido deberían ser tales que la formulación sea administrada de forma eficaz sin exceder el volumen de retención nasal con un exceso que pudiera fluir en retroceso desde los senos nasales o gotear desde la nariz, y se ha averiguado que es conveniente un volumen de 50 µl, aunque unos volúmenes mayores o menores también serán satisfactorios. Un ejemplo de formulación incluye la analizada en el siguiente párrafo; y una persona con la pericia habitual en la materia no tendrá ninguna dificultad, considerando esa pericia y esta divulgación, en la preparación de las formulaciones y de los sistemas de administración adecuados de la pregn-4-en-20-in-3-ona para su administración por vía nasal.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de la pregn-4-en-20-in-3-ona, cuando es administrada en una formulación para pulverización nasal del tipo anterior, es de entre aproximadamente 400 y 4.000 nanogramos por administración, preferentemente de entre 1.000 y 2.000 nanogramos por administración, por ejemplo, de aproximadamente 1.600 nanogramos por administración (o la mitad por fosa nasal, asumiendo que el compuesto es administrado en ambas fosas). Se espera que no más de un pequeño porcentaje de esta dosis alcance realmente los receptores quimiosensoriales nasales y el OVN, de forma que cuando se administran cantidades terapéuticamente eficaces esencialmente únicamente en los receptores quimiosensoriales nasales será quizás 20 veces menor. Una persona con la pericia habitual en la materia no tendrá ninguna dificultad, considerando esa pericia y esta divulgación, en determinar una cantidad terapéuticamente eficaz de la pregn-4-en-20-in-3-ona para otras formulaciones. Estas dosis, tanto nasal/intranasal como vomeronasal directa/en los receptores quimiosensoriales nasales, está bastante por debajo de cualquier nivel que pudiera provocar un efecto sistémico distinto a los efectos mediados a través de los receptores quimiosensoriales nasales, incluyendo los receptores del OVN.

La respuesta fisiológica inicial a la administración por vía nasal de pregn-4-en-20-in-3-ona tiene lugar muy rápidamente, normalmente entre unos pocos segundos y un minuto después de la administración. La respuesta fisiológica se produce más lentamente; pero se observa un efecto sobre el trastorno depresivo (o sobre uno o más síntomas del trastorno depresivo) en 1 semana, y puede esperarse en 1 día, por ejemplo en 4 horas, tal como en 1 hora o incluso en 15 minutos. Debido al rápido inicio del efecto y a la seguridad de la pregn-4-en-20-in-3-ona administrada por vía nasal, se espera que el compuesto pueda ser administrado a demanda, por ejemplo, inmediatamente cuando un individuo perciba la aparición de un episodio de un síntoma del trastorno depresivo (tal como un episodio de un estado de ánimo deprimido), para aliviar y atenuar los síntomas de ese episodio. También se espera que el compuesto pueda ser administrado de forma crónica, tal como durante un periodo de semanas o meses para prevenir o minimizar el trastorno depresivo o un síntoma del mismo, mediante la administración programada a lo largo del día, tal como entre 2 y 8 veces/día, por ejemplo, entre 3 y 5 veces/día, tal como 4 veces/día. Esta administración programada puede tener una programación uniforme, por ejemplo, a las 8 a.m., por la

tarde a las 4 p.m. y a las 8 p.m. (administración de 4 veces/día), o una programación no uniforme en la que la administración está correlacionada con el ritmo circadiano de los episodios de los síntomas del trastorno depresivo, tanto en la población sintomática con el trastorno depresivo como en el individuo que está en tratamiento. Por lo tanto, por ejemplo, la administración podría ser a las 9 a.m., a las 3 p.m., a las 5 p.m. y a las 8 p.m. (de nuevo, una administración de 4 veces/día) para maximizar la administración en el momento en el que la frecuencia de aparición de los síntomas es la mayor. Por supuesto, incluso si se usa una administración programada, es posible la administración del compuesto sobre una base a demanda si todavía se están experimentando síntomas.

También, debido al rápido inicio del efecto de la pregn-4-en-20-in-3-ona administrada por vía nasal, se espera que el compuesto pueda ser administrado como un tratamiento complementario del antidepresivo convencional (por ejemplo, oral). Por ejemplo, puede ser administrado inmediatamente en un individuo que haya comenzado un tratamiento antidepresivo convencional para proporcionar un tratamiento en el periodo de varias semanas desde que el antidepresivo convencional comienza a ser eficaz, y para disminuir los efectos secundarios; puede usarse como una medicación "de rescate" en individuos que todavía pueden padecer un episodio de un síntoma del trastorno depresivo (tal como un episodio de un estado de ánimo deprimido) incluso cuando todavía están con un tratamiento antidepresivo convencional, para aliviar y atenuar los síntomas de ese episodio a demanda; o puede usarse de una forma programada junto con un tratamiento antidepresivo convencional como parte de un régimen antidepresivo completo.

Por lo tanto, la pregn-4-en-20-in-3-ona administrada por vía nasal puede usarse tanto de forma aguda como de forma crónica, y sola y junto con un tratamiento antidepresivo convencional, en el tratamiento de trastornos depresivos.

Ejemplos

Ejemplo 1: estudios electrofisiológicos con la pregn-4-en-20-in-3-ona

La pregn-4-en-20-in-3-ona indujo corrientes entrantes en neuronas quimiosensoriales nasales humanas aisladas y una despolarización electrotónica del epitelio quimiosensorial del septo nasal: el primer acontecimiento en la quimiotransducción en receptores periféricos. La amplitud de esta respuesta aumentó dependiendo de la concentración del compuesto, con una respuesta máxima a entre 10^{-7} y 10^{-5} M. *In vitro*, no había ninguna actividad agonista ni antagonista sobre los receptores de estrógenos, de andrógenos, de progesterona ni de glucocorticoides, ni había ninguna afinidad por los receptores de la indolamina, monoaminas, canales iónicos, receptores, péptidos, opioides, el neurotransmisor glutamato, hormonas esteroideas o receptores de glucocorticoides, lo que sugiere que el compuesto ejerce su efecto a través de receptores específicos que son diferentes de los demás sitios de unión descritos.

Ejemplo 2: estudios preclínicos con la pregn-4-en-20-in-3-ona

Los ensayos de genotoxicidad no revelaron ninguna prueba de un potencial mutagénico ni clastogénico de la pregn-4-en-20-in-3-ona cuando se analizó en el ensayo de mutación inversa de Ames y en el ensayo de micronúcleo de médula ósea *in vivo*. Los estudios de toxicidad reproductiva en ratas y conejos preñados no revelaron ningún efecto adverso en los parámetros maternos o de la camada atribuibles al compuesto a unas dosis intravenosas de hasta 2,5 mg/kg/día administradas durante el periodo de organogénesis.

Los estudios farmacocinéticos preclínicos con el compuesto demostraron una exposición sistémica muy baja (por debajo del límite de cuantificación preciso) cuando el compuesto era administrado mediante dosis intranasales repetidas a 10 mg/kg en ratas. La administración intraperitoneal de hasta 200 mg/kg en ratones de ambos sexos no provocó mortalidad ni ningún síntoma adverso durante un periodo de 7 días, y no se encontró ningún cambio macroscópico ni microscópico en ninguno de los órganos estudiados. La administración intravenosa de 1 mg/kg a ratas de ambos sexos no produjo ningún cambio en el comportamiento durante un periodo de 8 días, y no se encontró ningún cambio patológico. La administración intranasal e intravenosa de hasta 2,5 mg/kg a ratones, ratas, conejos y perros no provocó ninguna muerte ni signos clínicos adversos, ningún cambio fisiológico ni cambios en los parámetros clínicos de laboratorio. La administración intranasal de hasta 50 µg/día a ratas de un mes no produjo ninguna muerte ni ningún signo o efecto clínico adverso en los parámetros de laboratorio o de patología observados. La administración intranasal de hasta 300 µg/día a perros durante 28 días no produjo ninguna muerte ni ningún signo o efecto clínico adverso en los parámetros de laboratorio o de patología observados.

Ejemplo 3: estudios clínicos en seres humanos con la pregn-4-en-20-in-3-ona

En ensayos piloto con voluntarios sanos de ambos sexos, la administración por vía nasal de pregn-4-en-20-in-3-ona fue bien tolerada e indujo una actividad farmacológica similar en ambos sexos. La administración intranasal del compuesto no produjo ningún cambio estadísticamente significativo en la frecuencia cardíaca ni respiratoria, y no cambió la duración de los intervalos QT_c del electrocardiograma. El compuesto aumentó significativamente la frecuencia de los acontecimientos de actividad electrodérmica (medida en forma de conductancia de la piel), pero no tuvo ningún efecto significativo sobre la temperatura corporal ni en las bandas de frecuencia alfa y beta del

electroencefalograma.

En un ensayo de incremento de la dosis flexible sin enmascaramiento en Fase 1, la pregn-4-en-20-in-3-ona se formuló en forma de una solución acuosa a 8 µg/ml, con propilenglicol al 2 % y etanol al 2 %, y se administró con una bomba de dosificación por pulverización intranasal Valois que administra 50 µl, de forma que la pregn-4-en-20-in-3-ona fue administrada a 400 ng/pulverización. El grupo con la dosis baja recibió 400, 400, 1.600, 1.600, 2.800 y 2.800 ng/día a lo largo de un periodo de seis días de ensayo, mientras que el grupo con la dosis alta recibió 4.000, 4.000, 5.200, 5.200, 6.400 y 6.400 ng/día a lo largo del periodo de seis días del ensayo. El ensayo incluía 10 individuos, 7 varones y 3 mujeres, de entre 21 y 38 años de edad, sanos, exentos de cualquier diagnóstico del Eje I según el *DSM-IV-TR*, y que no estaban tomando ninguna medicación para el sistema nervioso central.

No se produjo ningún acontecimiento adverso grave; y los acontecimientos adversos más frecuentes eran un aumento del apetito y mareos en el grupo con la dosis alta. No hubo diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los parámetros de seguridad evaluado entre las tres dosis administradas a cada grupo de tratamiento. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores clínicos de laboratorio, en la evaluación del rendimiento neuropsicológico ni en la evaluación de la actividad cerebral entre las diferentes dosis de la pregn-4-en-20-in-3-ona ni entre las diferentes visitas.

En un ensayo aleatorizado con enmascaramiento doble con tres grupos en Fase 2, los individuos recibieron placebo (una solución nasal que no contiene pregn-4-en-20-in-3-ona), 3.200 ng/día de pregn-4-en-20-in-3-ona ("dosis baja"), o 6.400 ng/día de pregn-4-en-20-in-3-ona ("dosis alta"), formulada y administrada como en el ensayo de Fase 1. Al grupo con placebo y al grupo con la dosis baja se les administraron dos pulverizaciones por fosa nasal cuatro veces/día. El ensayo incluía 30 individuos, varones y mujeres de entre 18 y 60 años de edad, que cumplían los criterios diagnósticos de TDM y exentos de cualquier otro diagnóstico del Eje I según el *DSM-IV-TR*, no suicidas, y que no estaban tomando ninguna medicación para el sistema nervioso central (incluyendo productos naturales tales como hipérico). Se requería que los individuos presentaran una puntuación mínima en la escala de clasificación de Hamilton para la depresión (HRSD-17), una escala de 17 puntos diseñada para ser completada por un profesional sanitario siguiendo una entrevista estructurada con el individuo, de al menos 17, lo que significa que estaban al menos moderadamente deprimidos; y el criterio primario de eficacia del ensayo era la reducción en la puntuación del HRSD-17 con respecto a la situación inicial.

El ensayo incluía diez visitas semanales. En la primera visita (de cribado), se evaluaron los síntomas de depresión de los individuos y se distribuyeron aleatoriamente en grupos de tratamiento. Las puntuaciones medias del HRSD-17 de los tres grupos en esta visita de cribado eran: placebo, 22,3 (desviación típica de 3,5); dosis baja de pregn-4-en-20-in-3-ona, 23,9 (5,4); y dosis alta de pregn-4-en-20-in-3-ona, 26,7 (5,9); lo que indica que todos los individuos estaban entre grave y muy gravemente deprimidos. En la segunda visita (situación inicial), fueron evaluados, se les enseñó la autoadministración del pulverizador nasal, y comenzaron la autoadministración de su medicación del ensayo. Hubo siete visitas en las que fueron evaluados mientras estaban en tratamiento con su medicación del ensayo; y una visita de seguimiento una semana después de finalizar la administración de la medicación, en la que se realizaron las evaluaciones finales.

Los tres grupos mostraron una disminución en la puntuación media del HRSD-17 con respecto a la situación inicial durante las ocho semanas de tratamiento: placebo en 12,7 (4,7); dosis baja de pregn-4-en-20-in-3-ona en 18,3 (7,7), con una *d* de Cohen con respecto a placebo = 0,86; y dosis alta de pregn-4-en-20-in-3-ona en 18,6 (8,7), con una *d* de Cohen con respecto a placebo = 0,82, [la *d* de Cohen es la diferencia entre los grupos dividida por la desviación típica agrupada. Para medidas de comportamiento, una *d* de Cohen de 0,2 representa un pequeño efecto del tratamiento; 0,5, un efecto medio del tratamiento; y 0,8, un gran efecto del tratamiento]. No se notificó ningún acontecimiento adverso grave en ninguno de los grupos. El punto 4 del HRSD-17 mide el insomnio inicial (dificultad para dormirse temprano por la noche), y se puntúa como 0, para ninguna dificultad para quedarse dormido; 1, para quejas de dificultad ocasional para quedarse dormido, es decir más de ½ hora; y 2, quejas de dificultad para quedarse dormido todas las noches. Los tres grupos mostraron una disminución en el punto 4 del HRSD-17 con respecto a la situación inicial durante las ocho semanas de tratamiento: placebo en 0,3 (0,15); dosis baja de pregn-4-en-20-in-3-ona en 0,6 (0,3), con una *d* de Cohen con respecto a placebo = 0,39; y dosis alta de pregn-4-en-20-in-3-ona en 1,4 (0,25), con una *d* de Cohen con respecto a placebo = 1,60.

Estos datos demuestran la seguridad y la eficacia de la administración por vía nasal de la pregn-4-en-20-in-3-ona en el tratamiento de trastornos depresivos, y el efecto beneficioso de la administración por vía nasal de la pregn-4-en-20-in-3-ona sobre el insomnio inicial en individuos deprimidos.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Pregn-4-en-20-in-3-ona para su uso en el tratamiento por vía nasal de un individuo que padece un trastorno depresivo.
2. Pregn-4-en-20-in-3-ona para su uso en el tratamiento por vía nasal de un individuo que padece un trastorno depresivo según la reivindicación 1, en donde el tratamiento por vía nasal incluye una administración vomeronasal.
- 10 3. Pregn-4-en-20-in-3-ona para su uso en el tratamiento por vía nasal de un individuo que padece un trastorno depresivo según la reivindicación 1 o 2, en donde el individuo es un hombre o es una mujer.
- 15 4. Pregn-4-en-20-in-3-ona para su uso en el tratamiento por vía nasal de un individuo que padece un trastorno depresivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la pregn-4-en-20-in-3-ona se administra en la aparición de un episodio de un síntoma del trastorno depresivo.
- 20 5. Pregn-4-en-20-in-3-ona para su uso en el tratamiento por vía nasal de un individuo que padece un trastorno depresivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la pregn-4-en-20-in-3-ona se administra de forma crónica.
6. Pregn-4-en-20-in-3-ona para su uso en el tratamiento por vía nasal de un individuo que padece un trastorno depresivo según la reivindicación 5, en donde la pregn-4-en-20-in-3-ona se administra con un programa a lo largo del día.
- 25 7. Pregn-4-en-20-in-3-ona para su uso en el tratamiento por vía nasal de un individuo que padece un trastorno depresivo según la reivindicación 6, en donde la pregn-4-en-20-in-3-ona se administra entre 2 y 8 veces al día, tal como entre 3 y 5 veces al día, por ejemplo, 4 veces al día.
- 30 8. Pregn-4-en-20-in-3-ona para su uso en el tratamiento por vía nasal de un individuo que padece un trastorno depresivo según las reivindicaciones 6 o 7, en donde la administración de la pregn-4-en-20-in-3-ona tiene una programación uniforme; o en donde la administración de la pregn-4-en-20-in-3-ona está correlacionada con el ritmo circadiano de los episodios de los síntomas del trastorno depresivo en la población sintomática del trastorno depresivo, o en el individuo que se está tratando.
- 35 9. Pregn-4-en-20-in-3-ona para su uso en el tratamiento por vía nasal de un individuo que padece un trastorno depresivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde se observa un efecto del tratamiento sobre el trastorno depresivo, o sobre al menos un síntoma del trastorno depresivo, en 1 semana, por ejemplo, en 1 día, tal como en 4 horas, por ejemplo, en 1 hora, tal como en 15 minutos, tras la administración de la pregn-4-en-20-in-3-ona.
- 40 10. Pregn-4-en-20-in-3-ona para su uso en el tratamiento por vía nasal de un individuo que padece un trastorno depresivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde al individuo también se le administra un tratamiento antidepressivo convencional.
- 45 11. Pregn-4-en-20-in-3-ona para su uso en el tratamiento por vía nasal de un individuo que padece un trastorno depresivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la pregn-4-en-20-in-3-ona se administra en una formulación farmacéutica.
- 50 12. Pregn-4-en-20-in-3-ona para su uso en el tratamiento por vía nasal de un individuo que padece un trastorno depresivo según la reivindicación 11, en donde la formulación farmacéutica es un pulverizador nasal, tal como una solución acuosa de pregn-4-en-20-in-3-ona, por ejemplo, una solución acuosa que comprende 8 µg/ml de pregn-4-en-20-in-3-ona, propilenglicol al 2 % y etanol al 2 %.
- 55 13. Pregn-4-en-20-in-3-ona para su uso en el tratamiento por vía nasal de un individuo que padece un trastorno depresivo según las reivindicaciones 11 o 12, en donde el contenido de pregn-4-en-20-in-3-ona del pulverizador nasal es de entre 400 y 4000 nanogramos por administración, preferentemente de entre 1000 y 2000 nanogramos/administración, especialmente de aproximadamente 1600 nanogramos/administración.
- 60 14. Pregn-4-en-20-in-3-ona para su uso en el tratamiento por vía nasal de un individuo que padece un trastorno depresivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el individuo que padece un trastorno depresivo también padece insomnio.
15. Una formulación farmacéutica para su uso en el tratamiento por vía nasal de un trastorno depresivo, que comprende pregn-4-en-20-in-3-ona y un excipiente nasalmente aceptable.