

Artigo

Desenvolvimento e Sínteses da Flibanserina (Addyi®) – o “Viagra® Feminino”**Barros, J. C.;* Cotrim, B. A.***Rev. Virtual Quim.*, 2016, 8 (3), 981-991. Data de publicação na Web: 4 de março de 2016<http://rvq.sbq.org.br>

Este artigo é dedicado à memória do Professor Angelo da Cunha Pinto por sua contribuição à Química brasileira e pelas discussões em seu laboratório

Development and Syntheses of Flibanserin (Addyi®) – “the Female Viagra®”

Abstract: In 2015, the drug Addyi® (flibanserin) was launched, the first drug to treatment of Female Sexual Interest/Arousal Disorder (FSIAD). The present work is an overview of the drug development, mechanism of action, synthetic routes to the active principle and finally the controversial approval process.

Keywords: Addyi; flibanserin; FSIAD; organic synthesis; approval process.

Resumo

Em 2015, foi lançado o medicamento Addyi® (flibanserina), primeiro medicamento para tratamento do Transtorno de Interesse/Excitação Sexual Feminino (FSIAD). O presente trabalho oferece um olhar sobre o desenvolvimento do medicamento, o mecanismo de ação, as rotas sintéticas para o princípio ativo e finalmente o controverso processo de aprovação.

Palavras-chave: Addyi; flibanserina; FSIAD; síntese orgânica; processo de aprovação.

* Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química, Av. Athos da Silveira Ramos, 149, Bloco A, 7º andar, Centro de Tecnologia, Cidade Universitária, CEP 21941-909, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

✉ zerozero43@yahoo.com.br

DOI: [10.5935/1984-6835.20160069](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20160069)

Desenvolvimento e Sínteses da Flibanserina (Addyi®) – o “Viagra® Feminino”

José C. Barros,^{a,*} Bruno A. Cotrim^b

^a Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química, Av. Athos da Silveira Ramos, 149, Bloco A, 7º andar, Centro de Tecnologia, Cidade Universitária, CEP 21941-909, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

^b Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro, Unidade Rio de Janeiro, Rua Senador Furtado, 121, Laboratório 316, CEP 20270-021, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

* zerozero43@yahoo.com.br

Recebido em 22 de dezembro de 2015. Aceito para publicação em 2 de março de 2016

1. Introdução
2. Transtorno de Interesse/Excitação Sexual Feminino – FSIAD
3. Flibanserina e Rotas Sintéticas para sua Produção
4. Mecanismo de Ação
5. O processo de aprovação
6. Conclusão

1. Introdução

Em 18 de agosto de 2015 a agência sanitária norte americana *Food and Drug Administration* (FDA) autorizou a comercialização do medicamento Addyi® da empresa Sprout Pharmaceuticals, cujo princípio ativo é a flibanserina (Figura 1).¹

Imediatamente após este anúncio, a notícia tomou as manchetes dos principais jornais e as redes sociais e o Addyi® foi rotulado de “Viagra® feminino”, “Viagra® rosa” ou “pequena pílula rosa” em analogia

ao medicamento para disfunção erétil masculina. Ao mesmo tempo em que grupos feministas manifestavam seu apoio a aprovação com a *hashtag* #thankyouFDA, outros grupos afirmavam que o FDA cedeu a pressão (*lobby*) da indústria.

Esta revisão tem como objetivo apresentar o desenvolvimento e as rotas sintéticas para a produção da flibanserina, bem como um olhar sobre seu controverso processo de aprovação para o tratamento do transtorno de interesse / excitação sexual feminino (FSIAD).

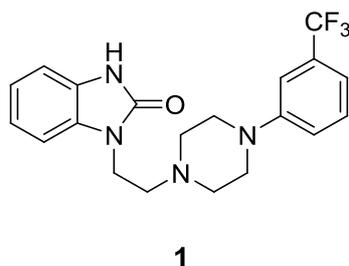


Figura 1. Estrutura molecular do fármaco flibanserina e frasco do medicamento Addyi 100 mg (Reprodução de <http://www.forbes.com/sites/tarahaelle/2015/08/24/female-viagra-everything-you-wanted-to-know-about-sex-drug-flibanserin-but-were-afraid-ask/>)

2. Transtorno de Interesse/Excitação Sexual Feminino – FSIAD

De acordo com estudos epidemiológicos, a prevalência do baixo desejo sexual em mulheres varia entre 16 e 55%,² e a forma mais comum é o Transtorno de Interesse/Excitação Sexual Feminino (FSIAD da sigla em inglês).

De acordo com a Associação Americana de Psiquiatria, FSIAD é diagnosticado quando³:

A. Não há ou há redução significativa do interesse/excitação sexual por pelo menos seis meses com pelo menos três dos sintomas a seguir:

1. Ausência/redução do interesse na atividade sexual;
2. Ausência/redução de pensamentos ou fantasias sexuais/eróticas
3. Ausência/redução da iniciação de atividade sexual; indiferença às tentativas do parceiro de iniciar atividade sexual;
4. Ausência/redução da excitação/prazer durante atividade sexual em pelo menos 75% dos encontros sexuais;
5. Ausência/redução do interesse/despertar sexual em resposta a qualquer insinuação interna ou externa (e.g., escrita, verbal, visual);
6. Ausência/redução das sensações

genitais ou não-genitais durante a atividade sexual em pelo menos 75% dos encontros sexuais;

B. O problema causa sofrimento clinicamente significativo;

C. A disfunção sexual não é melhor explicada por:

1. Transtornos mentais não-sexuais;
2. Sofrimento de relação severa (e.g. violência do parceiro) ou outros fatores de estresse;
3. Efeitos de substâncias/medicamentos ou outra condição médica

A definição de FSIAD de 2013 engloba a definição de Transtorno de Desejo Sexual Hipoativo (HSDD) e de Transtorno de Excitação Sexual Feminina (FSAD), refletindo a dificuldade em se distinguir entre desejo e excitação. A flibanserina teve seu processo de análise submetido em 2013 para o tratamento de HSDD (anteriormente a criação da sigla FSIAD) em mulheres pré-menopausa.

A etiologia e a patofisiologia da Disfunção Sexual Feminina (FSF) é diferente da disfunção erétil masculina e frequentemente as mulheres são acometidas por mais de uma condição simultaneamente.⁴ Reforçando essa diferença, em 2004 a Pfizer realizou um estudo sobre o tratamento de baixo desejo sexual utilizando o Viagra® (citrato de sildenafil) com 3.000 mulheres levando a conclusão que o fármaco leva ao aumento do fluxo sanguíneo na região genital tanto de homens quanto de mulheres, mas também

mostrou que enquanto nos homens este fluxo leva a um aumento do desejo sexual, isto não era verdadeiro no caso das mulheres.⁵

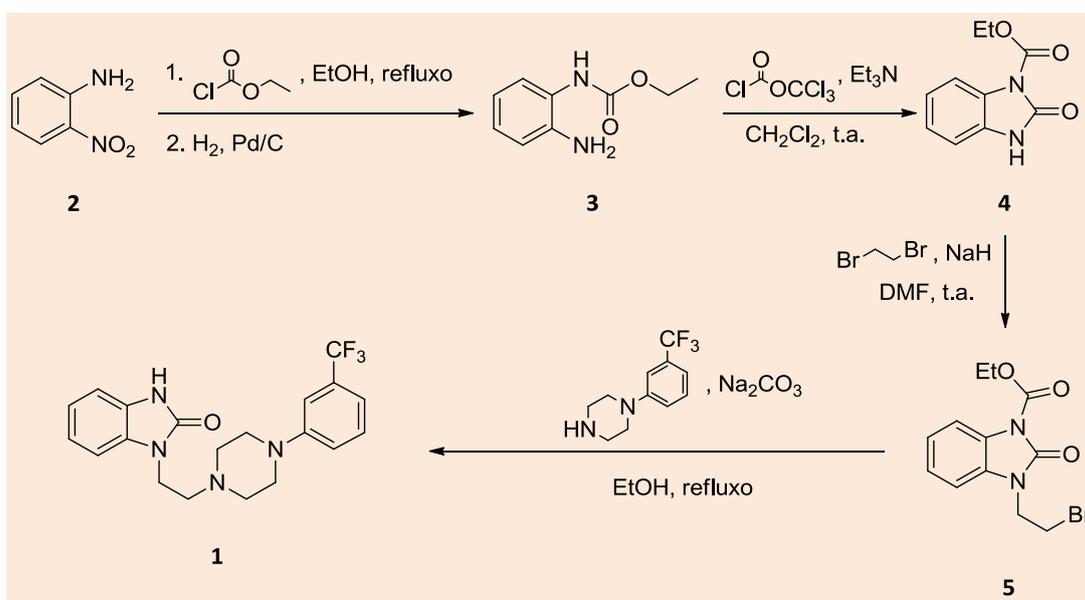
A etiologia de FSIAD inclui fatores biopsicossociais e biológicos com relevância para o papel da testosterona.⁶⁻⁷ Foi sugerido que esta condição pode ser desencadeada por redução da atividade excitatória do Sistema Nervoso Central (SNC) com aumento da atividade inibitória do SNC, ou ambas.⁸

3. Flibanserina e Rotas Sintéticas para sua Produção

Flibanserina ou 1-[2-(4-(3-trifluorometilfenil)piperazin-1-il)etil]-2,3-diidro-1*H*-benzimidazol-2-ona é um sólido branco cuja estrutura pode ser visualizada na Figura 1. São conhecidos dois polimorfos para a flibanserina (formas A e B, em que A é mais estável quando submetido a estresse mecânico como na moagem)^{9,10} e vários de

seus sais cristalinos foram obtidos a partir da base livre como cloridrato, bromidrato, besilato, oxalato, mesilato dentre outros.¹¹

O composto flibanserina e a primeira rota sintética para sua produção foram descritos na patente italiana IT1251144 depositada em 1991 que foi posteriormente depositada em 1993 na Europa como a patente EP526434 e nos Estados Unidos da América em 1994 como US5576318.¹² Inicialmente a 2-nitroanilina (**2**) reage com cloroformiato de etila e posteriormente é hidrogenado na presença de catalisador Pd/C 10% para a obtenção de **3**, que então reage com cloroformiato de triclorometila para a formação do anel 2,3-diidro-1*H*-benzimidazol-2-ona **4**. Este heterociclo reage com 1,2-dibromoetano levando à formação de **5** que, em uma única etapa, sofre substituição nucleofílica de 3-trifluorometilfenilpiperazina e tem o grupo de proteção carboxilato de etila removido para fornecer a molécula-alvo **1** (Esquema 1). Os rendimentos não foram descritos.



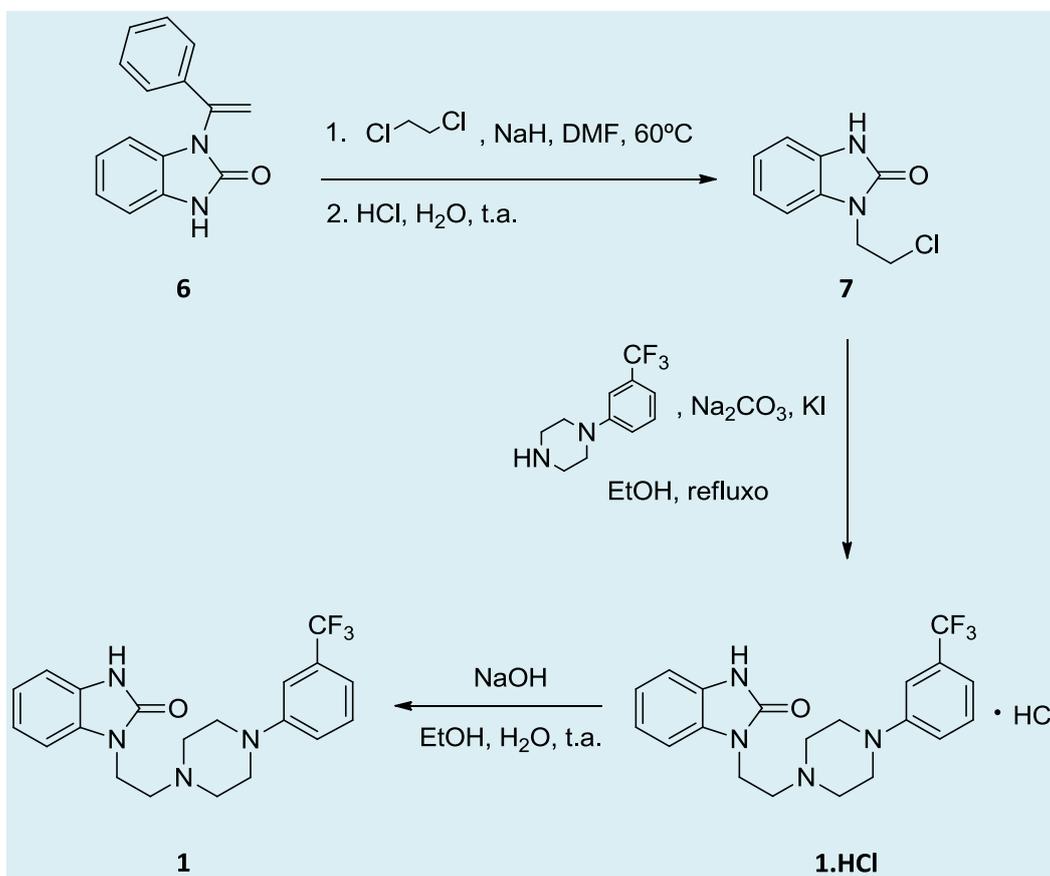
Esquema 1. Rota sintética para o fármaco flibanserina descrita na patente US5576318

Pequenas modificações na síntese foram introduzidas pelo mesmo grupo.¹³ Assim, partindo do intermediário protegido por

fenilvinila **6**, a reação com dicloroetano em presença de hidreto de sódio seguida por hidrólise ácida fornece **7**, que pela reação

com o cloridrato de *m*-trifluorometilfenilpiperazina em presença de carbonato de potássio e iodeto de potássio fornece o cloridrato de flibanserina, cuja

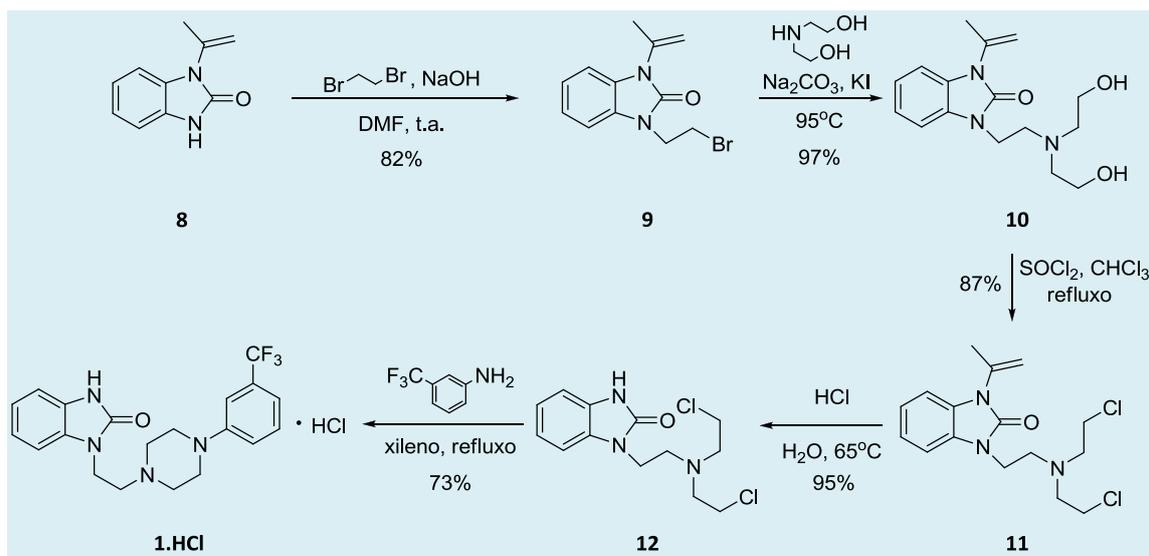
dissolução em meio básico fornece a base livre **1**. (Esquema 2). Os rendimentos não foram descritos.



Esquema 2. Rota sintética alternativa para o fármaco flibanserina

Outras rotas sintéticas em escala de multigramas podem ser encontradas na patente WO2010128516.¹⁴ Em uma delas parte-se de **8** em que o nitrogênio do núcleo 2,3-diidro-1*H*-benzimidazol-2-ona está protegido pelo grupo α-metilvinila. O composto **8** reage com 1,2-dibromoetano gerando o intermediário **9**, que por sua vez reage através de uma substituição

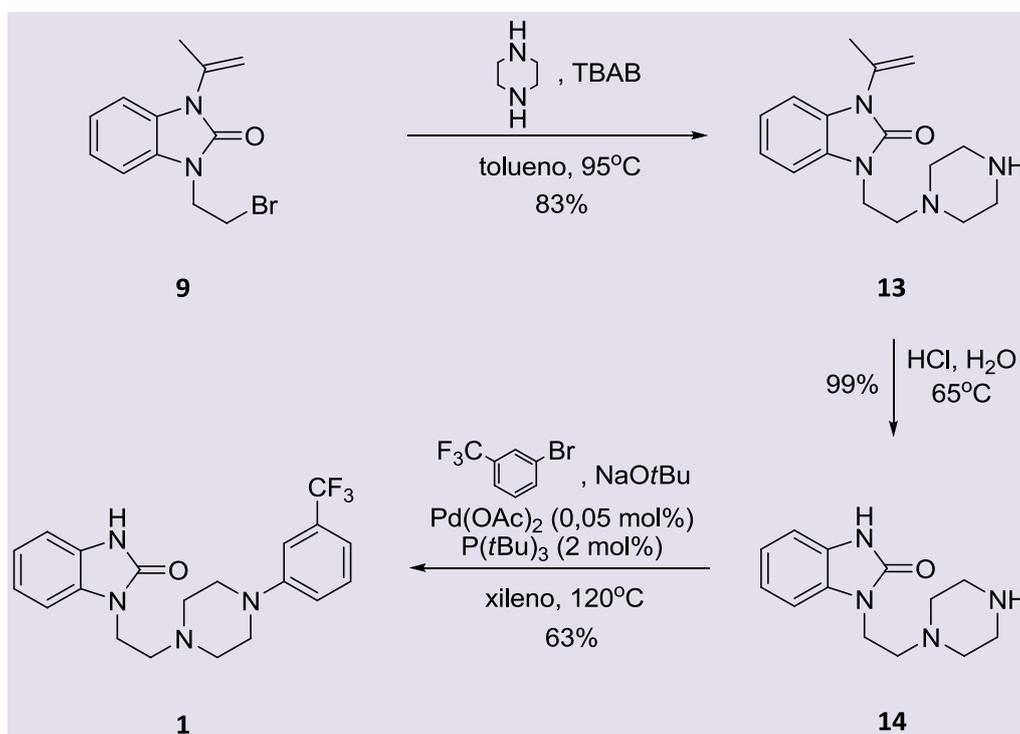
nucleofílica com dietanolamina para a obtenção do composto hidroxilado **10** que em presença de cloreto de tionila leva a formação do intermediário clorado **11**. A desproteção do grupo α-metilvinila através de hidrólise em meio ácido produziu **12** e, finalmente, a reação com *m*-trifluorometilanilina forneceu o cloridrato de flibanserina **1.HCl** (Esquema 3).



Esquema 3. Rota sintética para o cloridrato de flibanserina descrita em WO2010128516

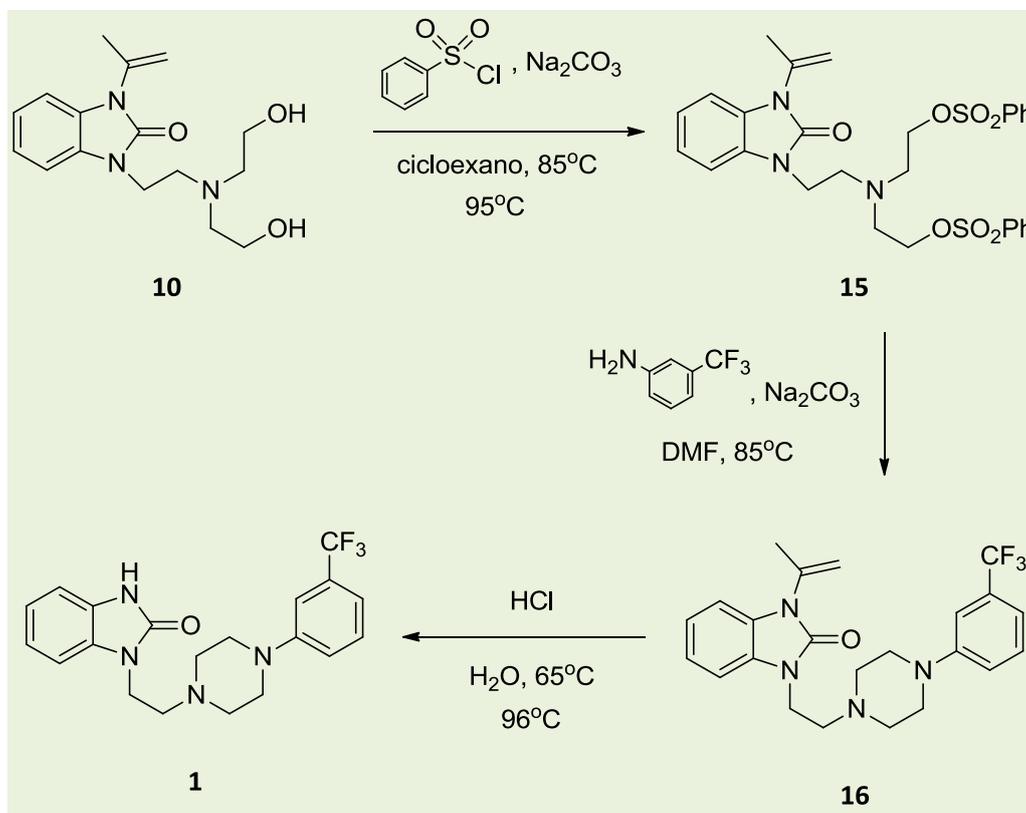
Alternativamente, ainda em WO2010128516,¹⁴ é descrita uma rota para a produção de flibanserina através de reação do intermediário bromado **9** com piperazina em presença de brometo de tetrabutilamônio para a obtenção de **13**, seguido por desproteção do grupo α -

metilvinila para a produção de **14**, e então acoplamento carbono-nitrogênio com *m*-bromo-trifluorometilbenzeno usando como catalisadores acetato de paládio e tri-*tert*-butilfosfina para a obtenção de **1** (Esquema 4).



Esquema 4. Rota sintética alternativa para o fármaco flibanserina descrita em WO2010128516

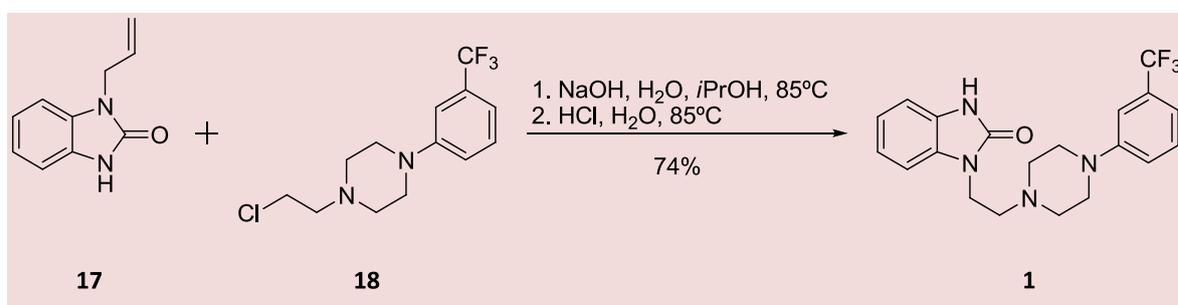
De maneira análoga, ainda em WO2010128516,¹⁴ o intermediário **15** foi obtido a partir do intermediário **10** através de reação com clorosulfonilbenzeno seguida por reação com *m*-bromotriclorometilbenzeno para produção de **16** e finalmente desproteção do grupo α -metilvinila para a produção de **1** (Esquema 5).



Esquema 5. Terceira rota sintética para o fármaco flibanserina descrita em WO2010128516

A patente US7420057 descreve a preparação de flibanserina a partir de uma benzimidazolona protegida por grupo 2-propenila (alila).¹⁰ Neste caso, a substituição nucleofílica de **17** ao intermediário

halogenado **18** em meio básico, seguida por desproteção *one-pot* em meio ácido fornece o composto alvo em 74% de rendimento em escala de multi-Kg (Esquema 6).



Esquema 6. Rota sintética para o fármaco flibanserina descrita em US7420057

4. Mecanismo de Ação

A resposta sexual em humanos é composta inicialmente por interesse e desejo pela atividade sexual, seguido por excitação e finalmente orgasmo (em homens acompanhado por ejaculação).

Em mulheres, o desejo sexual é regulado não somente pelos hormônios sexuais testosterona e estrogênio, mas também pelos neurotransmissores dopamina e norepinefrina, que aumentam o interesse sexual e o desejo, enquanto a serotonina os

diminui (Figura 2).¹⁴ Como consequência, sintomas de transtornos de interesse e desejo por sexo foram identificados após uso de fármacos que aumentam a concentração de serotonina na fenda sináptica (e.g. Inibidores Seletivos de Recaptação de serotonina - SSRI como a fluoxetina) ou que bloqueiam impulsos gerados pela dopamina nas sinapses (e.g. antipsicóticos como clorpromazina).¹⁵

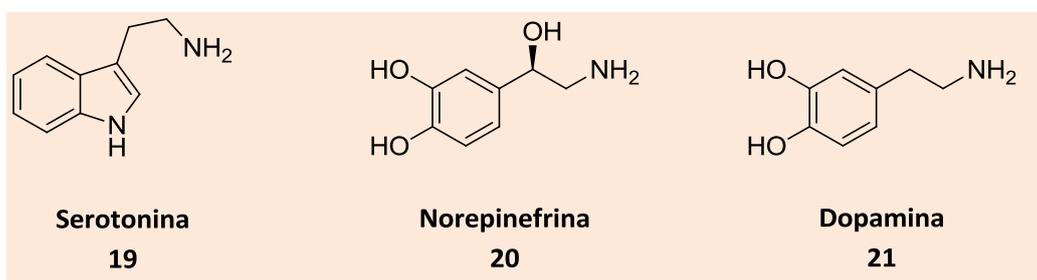


Figura 2. Estruturas da serotonina, norepinefrina e dopamina

Estudos revelaram que flibanserina é agonista do receptor de serotonina 5-HT_{1A}, antagonista do receptor de serotonina 5-HT_{2A} e agonista parcial dos receptores de dopamina D₄. Assim, acredita-se que esta molécula melhore o desejo sexual aumentando a liberação de dopamina e norepinefrina, acompanhado de redução na liberação de serotonina nos circuitos cerebrais relacionados ao interesse sexual e ao desejo.^{15,16} O composto apresenta ainda atividade antidepressiva na maioria dos modelos animais sensíveis a antidepressivos, porém qualitativamente esta atividade parece diferente de outros fármacos desta classe.¹⁷

5. O processo de aprovação

O processo de aprovação da flibanserina foi marcado por uma série de controvérsias, nem todas de ordem científica. Este medicamento passou por três ciclos de revisão pelo FDA americano e foi recusado

nos dois primeiros.¹⁸

A primeira tentativa de aprovação da flibanserina ocorreu em 2009 pela empresa Boehringer-Ingelheim, e após dois ensaios clínicos de fase 3 sua eficácia não foi suficientemente robusta pra justificar os riscos de efeitos adversos como sonolência e interações com medicamentos e álcool.

A segunda tentativa ocorreu em 2010 e os direitos de exploração desta nova entidade química (NCE) já haviam sido transferidos da Boehringer-Ingelheim para a Sprout Pharmaceuticals. Após mais um ensaio clínico de fase 3, novamente o FDA recusou o medicamento e exigiu uma série de estudos de farmacologia para caracterizar sua metabolização e até um teste dos efeitos do uso do medicamento sobre a condução de veículos.

Após uma disputa formal sobre a necessidade de novos estudos, a Sprout Pharmaceuticals foi obrigada a conduzir os estudos requisitados pelo FDA e submeteu pela terceira vez seu medicamento a análise. Após três novos ensaios clínicos, finalmente a

flibanserina foi aprovada.

Em linhas gerais esses estudos clínicos indicaram que¹⁸:

- A partir de uma média de 2-3 Eventos Sexuais Satisfatórios (SSE, definido como sexo, sexo oral, masturbação ou estimulação genital pelo parceiro), a flibanserina resultou em um aumento médio corrigido por placebo de 0,5-1,0 SSE por mês;

- A partir de uma média de 1,8-1,9 no Índice de Função Sexual Feminina (FSFI, escore que mede o desejo sexual), a flibanserina resultou em um aumento médio corrigido por placebo de 0,3-0,4 FSFI por mês;

- A partir de uma média de 3,2-3,4 no Escore de Angústia Relacionada ao Desejo Sexual, a flibanserina resultou em um aumento médio corrigido por placebo de mais 0,3-0,4 por mês;

A flibanserina tem interação direta com álcool e medicamentos inibidores de CYP3A4 ou mesmo suco de grapefruit (laranja vermelha) ou erva-de-São-João (*Hypericum perforatum*) podendo causar hipotensão e síncope. Flibanserina pode ainda causar depressão do SNC e este efeito é maior quando em presença de hipnóticos, benzodiazepínicos ou opioides. Por tudo isso, o medicamento é comercializado somente através de uma estratégia de mitigação e avaliação de risco (REMS), assim somente farmácias certificadas podem fornecê-lo ao público. Além disso, o FDA solicitou três testes clínicos pós-aprovação para melhor elucidar a interação do medicamento com álcool em mulheres.¹⁹

A discussão sobre flibanserina não foi restrita a questões técnicas e aos especialistas. Pela primeira vez um medicamento foi aprovado sob influência de uma campanha de relações públicas. Durante

o processo de análise da flibanserina pelo FDA, uma associação chamada Empate o Jogo (*Even the Score*)²⁰ acusou o FDA de sexismo pela existência de 26 medicamentos para a disfunção masculina e nenhum para a feminina. O grupo, criado por uma consultora da indústria produtora de flibanserina que anteriormente chefiou o escritório de Saúde da Mulher do FDA, promoveu uma campanha de *advocacy*,²¹ com petições pedindo a aprovação da flibanserina e também o contato de mulheres com membros do congresso americano.

A resposta veio do projeto PharmedOut do Centro Médico da Universidade Georgetown, que contradisse a alegação do *Even the Score*, argumentando que não há até o momento qualquer medicamento para aumento da libido masculina, somente para disfunção erétil e para Doença de Peyronie (curvatura do pênis).²² Sua diretora Adriane Fugh-Berman afirmou recentemente que a flibanserina “é um *mediocre afrodisíaco com assustadores efeitos colaterais*”.²³

Por fim, dois dias após a aprovação da flibanserina pelo FDA, a pequena Sprout Pharmaceuticals foi vendida para a gigante do setor Valeant Pharmaceuticals do Canadá por um bilhão de dólares. A aprovação com tarja preta pode significar que o Addyi nunca alcance as vendas do Viagra®, entretanto não se pode minimizar o impacto econômico deste medicamento.

Outros candidatos a fármacos contra FSIAD se encontram em testes clínicos de fase III, como por exemplo Bremelanotídeo e Lybrido (sildenafil revestida de testosterona) e de fase II, como Lybridos (buspirona revestida de testosterona) e Lorexys (combinação de trazodona e bupropiona) (Figura 3).²⁴

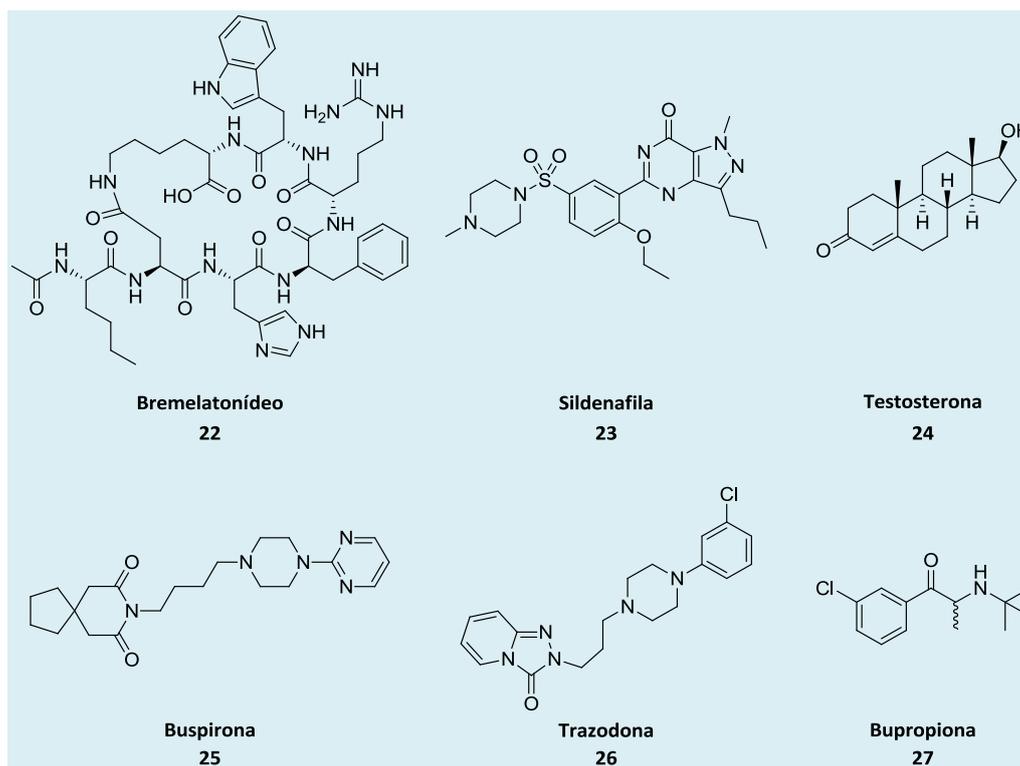


Figura 3. Estruturas de fármacos em estudos clínicos para FSIAD

6. Conclusão

A flibanserina é um fármaco desenvolvido para o tratamento da FSIAD que foi recentemente aprovado pelo FDA americano. Duas formas polimórficas e diversos sais da flibanserina assim como diferentes rotas sintéticas relativamente simples para a sua produção são descritas na literatura.

Os apoiadores da flibanserina afirmam que sua aprovação pelo FDA corrige um viés de gênero, por outro lado seus críticos dizem que a aprovação somente transformou a média de mulheres com baixo desejo sexual em pacientes em potencial de uma doença que criou um mercado para as empresas farmacêuticas.

A flibanserina pode representar o ponto de partida para o desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento da FSIAD. Sua aprovação com tarja preta pode significar que o Addyi® nunca alcance as vendas do Viagra®, entretanto como indicado pelo alto

preço de venda da detentora do direito de exploração para uma gigante farmacêutica, não se pode minimizar o impacto econômico deste medicamento.

A aprovação da flibanserina sob forte influência de uma campanha de “*advocacy*” dos grupos de interesse requer das agências reguladoras ainda mais resiliência e transparência para garantir que as pressões da indústria não se superponham à aprovação baseada em evidências.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao IFRJ e a CAPES pelo apoio a realização deste trabalho.

Referências Bibliográficas

¹ Sítio do United States Food and Drug Administration. Disponível em:

<<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm458734.htm>>.

Acesso em: 22 agosto 2015.

² Meana, M. *Sexual Dysfunction in Women*, 1a. ed., Hogrefe: Cambridge, 2012.

³ American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais DSM-5, 5ª ed., Artmed: Rio de Janeiro, 2014.

⁴ Cellek, S.; Giraldi, A. Challenges in Sexual Medicine. *Nature Reviews Urology* **2012**, *9*, 537. [CrossRef] [PubMed]

⁵ Schulte, B., From 1952-2015: The Path to 'Female Viagra' Has Been a Rocky One. Disponível em:

<<https://www.washingtonpost.com/news/to-your-health/wp/2015/08/17/female-viagra-could-get-fda-approval-this-week/>>

Acesso em: 22 agosto 2015.

⁶ Shifren, J. L.; Monz, B. U.; Russo, P. A.; Segreti, A.; Johannes, C. B. Sexual problems and distress in United States women: prevalence and correlates. *Obstet. Gynecol.* **2008**, *112*, 970. [CrossRef] [PubMed]

⁷ Wierman, M. E.; Nappi, R. E.; Avis, N.; Davis, S. R.; Labrie, F.; Rosner, W.; Shifren, J. L. Endocrine Aspects of Women's Sexual Function. *Journal of Sexual Medicine* **2010**, *7*, 561. [CrossRef] [PubMed]

⁸ Pfau, J. G. Pathways of sexual desire. *Journal of Sexual Medicine* **2009**, *6*, 1506. [CrossRef] [PubMed]

⁹ Bombarda, C.; Dubini, E.; Ezhaya, A; *PCT* WO03014079 **2002**.

¹⁰ Bombarda, C.; Dubini, E.; Ezhaya, A.; Schneider, M.; Schneider, H.; US7420057 **2008**.

¹¹ Mazurek, J; Pop, M.; *PCT* WO2010079045 **2009**.

¹² Bietti, G.; Borsini, F.; Turconi, M.; Giraldo, E.; Bignotti, M.; IT1251144 **1991**, EP526434 **1993**, US5576318 **1994**.

¹³ Borsini, F.; Brambilla, A.; Ceci, A.; Cesana, R.; Giraldo, E.; Ladinsky, H.; Monferini, E.; Turconi, M. Flibanserin. *Drugs of the Future* **1998**, *23*, 9. [CrossRef]

¹⁴ Mohan Rao, D.; Krishna Reddy, P.; Venkat Reddy, B.; *PCT* WO2010128516 **2009**.

¹⁵ Stahl, S. M. Mechanism of Action of Flibanserin, a Multifunctional Serotonin Agonist and Antagonist (MSAA), in Hypoactive Sexual Desire Disorder. *CNS Spectrums* **2015**, *20*, 1. [CrossRef] [PubMed]

¹⁶ Stahl, S. M. Illustrating the Circuits of Sexual Desire. *Journal of Clinical Psychiatry* **2010**, *71*, 1113. [CrossRef] [PubMed]

¹⁷ Borsini, F.; Evans, K.; Jason, K.; Rohde, F.; Alexander, B.; Pollentier, S. Pharmacology of flibanserin. *CNS Drug Reviews* **2002**, *8*, 117. [CrossRef] [PubMed].

¹⁸ Food and Drug Administration – FDA. FDA Briefing Document. Joint Meeting of the Bone, Reproductive and Urologic Drugs Advisory Committee (BRUDAC) and the Drug Safety and Risk Management (DSaRM) Advisory Committee. Disponível em <<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/DrugSafetyandRiskManagementAdvisoryCommittee/UCM449088.pdf>>. Acesso em: 19 dezembro 2015.

¹⁹ Joffe, H. V.; Chang, C.; Sewell, C.; Easley, O.; Nguyen, C.; Dunn, S.; Lehrfeld, K.; Lee, L.; Kim, M. -J.; Slagle, A. F.; Beitz, J. FDA Approval of Flibanserin - Treating Hypoactive Sexual Desire Disorder. *New England Journal of Medicine* **2016**, *374*, 101. [CrossRef] [PubMed]

²⁰ Site do *Even The Score*. Disponível em <<http://eventhescore.org/get-the-facts/>>. Acesso em: 29 novembro 2015.

²¹ Gellad, W. F.; Flynn, K. E.; Alexander, G. C. Evaluation of Flibanserin - Science and Advocacy at the FDA. *The Journal of the American Medical Association* **2015**, *314*, 869. [CrossRef] [PubMed]

²² Site do PharmedOut. Disponível em <<http://www.pharmedout.org/flibanserin.html>>. Acesso em: 19 novembro 2015.

²³ Belluz, J. 5 Reasons to be Skeptical of the New "Female Viagra". Disponível em <<http://www.vox.com/2015/8/18/9173067/flibanserin-female-viagra-science>>. Acesso em 19 dezembro 2015.

²⁴ Pfau, G. Treatment for Hypoactive Sexual Desire. *Cell* **2015**, *163*, 533. [CrossRef] [PubMed]