



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 252**

51 Int. Cl.:
A61K 31/165 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07291391 .6**
96 Fecha de presentación : **23.11.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **1929999**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.06.2008**

54 Título: **Utilización de agomelatina para la obtención de medicamentos destinados al tratamiento del síndrome de Smith Magenis.**

30 Prioridad: **24.11.2006 FR 06 10296**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.07.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.07.2011

73 Titular/es: **LES LABORATOIRES SERVIER**
12, place de la Défense
92415 Courbevoie Cédex, FR

72 Inventor/es: **Mocaer, Elisabeth y**
Fabiano, Agnès

74 Agente: **Aznárez Urbieto, Pablo**

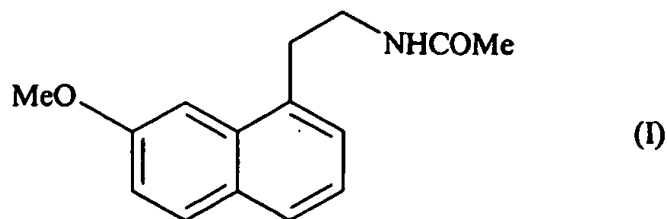
ES 2 363 252 T3

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

Utilización de agomelatina para la obtención de medicamentos destinados al tratamiento del síndrome de smith magenis

La presente invención se refiere a la utilización de agomelatina, o N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida, de fórmula (I):



5

así como de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables, para la obtención de medicamentos destinados al tratamiento del síndrome de Smith Magenis.

La agomelatina, o N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida, presenta la doble particularidad de ser, por una parte, agonista de los receptores del sistema melatonérgico y, por otra parte, antagonista del receptor 5-HT_{2C}. Estas propiedades le confieren actividad sobre el sistema nervioso central, y más en particular en el tratamiento de la depresión mayor, depresiones propias estacionales, trastornos del sueño, patologías cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, insomnio y fatiga debidos a diferencias horarias, trastornos del apetito y obesidad.

La agomelatina, su preparación y su utilización terapéutica han sido descritas en las patentes EP 0 447 285 y EP 1 564 202.

La solicitante ha descubierto ahora que la agomelatina, o N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida, así como sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables poseen propiedades interesantes que permiten su utilización en el tratamiento del síndrome de Smith Magenis, en combinación con acebutolol.

El síndrome de Smith Magenis (SMS), descrito por Ann Smith y col. en 1982 (Smith A.C.M. y col., 1986, Am. J. Med. Genet., 24, 393-414), es una enfermedad genética rara provocada por una micro-delección cromosómica. Esta enfermedad es particularmente grave; en niños conlleva la aparición de un síndrome dismórfico, retraso mental notable a nivel de la adquisición del lenguaje, hiperactividad con déficit de atención, autoagresividad asociada a serios trastornos del comportamiento y del sueño (Smith, A.C.M. y col., 1998, Am. J. Med. Genet., 81, 186-191).

A estos elementos es preciso añadir la angustia en el entorno del niño que se enfrenta a la enfermedad, que no sólo tiene que aceptar el handicap, sino que, además, debe afrontar condiciones de vida extremas (perturbaciones constantes durante la noche, alta vigilancia en todo momento, agresividad del niño a controlar...), lo que muy a menudo resulta en una dislocación total de la célula familiar.

La incidencia es de 1/25.000 nacimientos con vida. El diagnóstico está basado en las características clínicas y se confirma por la presencia de una delección del cromosoma 17 para un cariotipo a alta resolución. Recientemente se ha descubierto una inversión del ritmo circadiano de la melatonina y sería el origen de los trastornos del sueño y del comportamiento (De Leersnyder H., 2006, Trends in Endocrinology and Metabolism, 17(7), 29-298).

Si bien no existe un tratamiento realmente satisfactorio y reconocido para el SMS, los medicamentos más utilizados en la actualidad son los neurolépticos, hipnóticos, psicoestimulantes, antidepresivos, antipsicóticos y carbamazepina para controlar los trastornos del comportamiento. Estos tratamientos provocan numerosos efectos secundarios, tales como problemas gastrointestinales, aumento de peso, dislipidemia, disfunciones sexuales, disquinesias tardías e impacto cardiovascular (Richelson E. y col., 1999, J. Clin. Psychiatry, 60(10), 5-14; Trenton A.J. y col., 2003, CNS Drugs, 17 (5), 307-324; Freedman R. y col., 2003, New England Journal of Medicine, 343 (1738-1749). Además, estos tratamientos no tienen ningún efecto sobre la desincronización de la secreción de la melatonina, origen de los principales trastornos del sueño y de ciertos trastornos del comportamiento cuyo impacto es particularmente perturbador para el niño y su familia.

A día de hoy la estrategia para tratar la desincronización de la secreción de la melatonina consiste en la administración matinal de antagonistas beta-adrenérgicos (acebutolol, propanolol) para bloquear la secreción endógena de la melatonina, asociada a una administración, por la tarde, de melatonina exógena (De Leersnyder H. y col., 2003, J. Med. Genet., 40, 74-78). Sin embargo, la melatonina no tiene actividad sobre los trastornos del comportamiento.

Por tanto, es de gran interés disponer de nuevos tratamientos para esta patología huérfana del niño. En particular, poner a disposición un tratamiento que permita paliar a la vez los principales trastornos del sueño y los problemas de comportamiento, permitiendo al niño así como a su entorno recuperar una mayor calidad de vida.

La solicitante ha descubierto ahora que la agomelatina, debido a sus características farmacológicas, es particularmente adecuada para tal indicación. En efecto, la agomelatina permite actuar a la vez sobre los trastornos del comportamiento y sobre la resincronización de los ritmos circadianos perturbados. Además, la agomelatina no presenta interacción medicamentosa alguna y tiene un perfil óptimo de aceptabilidad; más de 4.000 pacientes han sido expuestos

50

a la agomelatina en el curso de los ensayos clínicos realizados y se ha podido observar una excelente tolerancia clínica y biológica.

5 Por tanto, la invención se refiere a la utilización de agomelatina en combinación con acebutolol, así como de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables, para la obtención de un medicamento destinado al tratamiento del síndrome de Smith Magenis.

En particular, la invención se refiere a la utilización de la agomelatina obtenida bajo la forma cristalina II descrita en la solicitud de patente EP 1 564 202 para la obtención de composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento del síndrome de Smith Magenis.

10 Las composiciones farmacéuticas se presentarán bajo las formas que convengan a la administración vía oral, parenteral, transcutánea, nasal, rectal, perlingual y principalmente en forma de preparaciones inyectables, comprimidos, comprimidos sublinguales, grageas, cápsulas blandas, cápsulas, tabletas, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos.

15 Además de agomelatina y acebutolol, las composiciones farmacéuticas según la invención contienen uno o más excipientes o vehículos seleccionados de entre diluyentes, lubricantes, ligantes, agentes desintegrantes, absorbentes, colorantes, edulcorantes.

A título de ejemplo, y de forma no limitativa, pueden citarse:

- *como diluyentes*: lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, glicerina;
- *como lubricantes*: sílice, talco, ácido esteárico y sus sales de magnesio y de calcio, polietilenglicol;
- 20 • *como ligantes*: silicato de aluminio y magnesio, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y polivinilpirrolidona;
- *como desintegrantes*: agar, ácido algínico y su sal de sodio, mezclas efervescentes.

La posología a utilizar varía según la edad y el peso del paciente, la vía de administración, la naturaleza de la afección y los tratamientos eventualmente asociados y el rango oscila entre 1 mg y 50 mg de agomelatina cada 24 horas.

25 Preferentemente, la dosis diaria de agomelatina será de 25 mg al día, con la posibilidad de aumentarla a 50 mg al día.

Composiciones farmacéuticas

Fórmula de preparación para 1.000 comprimidos dosificados a 25 mg:

N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida	25 g
Monohidrato de lactosa	62 g
Estearato de magnesio	1,3 g
Povidona	9 g
Sílice coloidal anhidra	0,3 g
Glicolato de celulosa sódica	30 g
Ácido esteárico	2,6 g

30 Estudio clínico

Se llevó a cabo un estudio exploratorio de fase II en un niño que presentaba el síndrome de Smith Magenis. Se le coadministró agomelatina, 1-5 mg/kg, con acebutolol, 10 mg/kg, antagonista β 1 adrenérgico. Los criterios principales de análisis fueron los parámetros de la actigrafía registrados en cinco periodos de 30 días consecutivos, después de 30 días de tratamiento, después de 3, 5 y 15 mese de tratamiento, así como el cuestionario Achenbach, que permite evaluar los trastornos del comportamiento.

Los resultados obtenidos muestran con la agomelatina una disminución de la frecuencia y de la duración de las interrupciones nocturnas, que se acompaña de una reducción de la duración de las siestas diurnas. Un especialista de esta patología constató una gran mejora clínica en los niños tratados con agomelatina; por primera vez se produjo un sueño tranquilo y profundo, noches menos fragmentadas y un despertar menos temprano por la mañana.

40 También se han observado progresos reales en el comportamiento. Estos importantes efectos repercuten sobre las familias que, debido a las muy positivas consecuencias del tratamiento en la vida familiar, han solicitado que continúe el tratamiento

REIVINDICACIONES

1. Utilización de agomelatina, o N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida, o de uno de sus hidratos, formas cristalinas, así como de sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables, en combinación con acebutolol, para la obtención de un medicamento destinado al tratamiento del síndrome de Smith Magenis.
5
2. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada por que la agomelatina se obtiene bajo la forma cristalina II.
3. Composiciones farmacéuticas que contienen agomelatina o uno de sus hidratos, formas cristalinas, así como de sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables, en combinación con acebutolol, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para su utilización en el tratamiento del síndrome de Smith Magenis.
10
4. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, caracterizada por que la agomelatina se obtiene bajo la forma cristalina II.
5. Agomelatina o N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida o uno de sus hidratos, formas cristalinas así como de sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables, en combinación con acebutolol, para su utilización en el tratamiento del síndrome de Smith Magenis.
15
6. Forma cristalina II de la agomelatina en combinación con acebutolol para su utilización en el tratamiento del síndrome de Smith Magenis.