

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 816**

51 Int. Cl.:

A61P 25/18 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08739831 .9**

96 Fecha de presentación: **28.03.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2131838**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.12.2009**

54

Título: **Medicamento para el tratamiento de la esquizofrenia que comprende cilostazol**

30

Prioridad:

30.03.2007 JP 2007092596

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:

28.12.2012

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:

28.12.2012

73

Titular/es:

**OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
9, KANDA-TSUKASA-MACHI 2-CHOME CHIYODA-
KU
TOKYO 101-8535, JP**

72

Inventor/es:

**HASHIMOTO, KENJI y
IYO, MASAOMI**

74

Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 393 816 T3

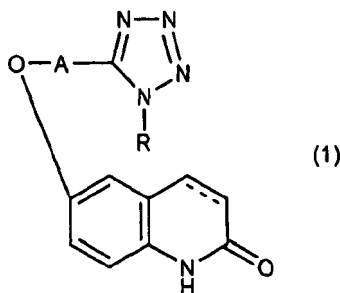
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Medicamento para el tratamiento de la esquizofrenia que comprende cilostazol

5 Ámbito técnico

La invención se refiere a un medicamento para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la esquizofrenia. Más particularmente, se refiere a un medicamento para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la esquizofrenia que comprende como principio activo un derivado de carboestirilo de fórmula (1):



en la que A es un grupo alquileo C_{1-6} , R es un grupo cicloalquilo, el enlace entre las posiciones 3 y 4 del esqueleto de carboestirilo es un enlace simple o un enlace doble, o una sal del mismo.

Antecedentes de la técnica

Los derivados de carboestirilo de fórmula (1) o las sales de los mismos y el proceso para la preparación de los mismos, se desvelan en los documentos JP-63-20235-B y JP-55-35019-A. Y se sabe que los compuestos tienen una acción inhibidora de la agregación plaquetar, una acción inhibidora de la fosfodiesterasa (PDE), una acción antiulcerosa e hipotensora, y una acción antiflogística, y son útiles como agentes antitrombóticos, como fármacos para mejorar la circulación cerebral, como agentes antiinflamatorios, como fármacos antiulcerosos, como fármacos antihipertensivos, como fármacos antiasmáticos y como inhibidores de la fosfodiesterasa. Además, el documento JP-2006-518732-A (PTEN INHIBITOR OR MAXI-K CHANNELS OPENER) desvela que los compuestos son útiles como medicamentos para tratar la ansiedad y la depresión.

La esquizofrenia afecta principalmente a personas en el periodo de la pubertad o de la adolescencia, que está básicamente causada por una perturbación del ego y alteraciones mentales. Y la esquizofrenia se clasifica como una alteración psiquiátrica crónica que gradualmente empeora según van surgiendo repetidamente síntomas positivos, incluyendo alucinaciones y delirios.

Con el cambio en el estilo de vida social y el envejecimiento de la sociedad, el número de pacientes que padecen enfermedades neuropsiquiátricas tiende a aumentar globalmente. Por ejemplo, la esquizofrenia es susceptible de afectar aproximadamente al 1% de toda la aprobación, sin relación con la raza o la zona, que es una enfermedad neuropsiquiátrica que afecta principalmente a personas en el periodo de su juventud desde la pubertad hasta los 20 años. Los pacientes hospitalizados que padecen esquizofrenia ocupan aproximadamente el 15% de todas las camas de hospital en Japón, por lo que la enfermedad es un gran problema social desde el punto de vista de la economía médica. Las condiciones de la esquizofrenia incluyen un síntoma positivo tal como alucinaciones y delirios, y un síntoma negativo tal como apatía, hipobulia y aislamiento social. El tratamiento de la esquizofrenia requiere los medicamentos apropiados, que incluyen fenotiacinas, butirofenonas, compuestos de benzamida, compuestos de iminodibencilo, tiepinas, compuestos de indol y bloqueantes de los receptores de serotonina/dopamina como fármacos de tratamientos convencional. Adicionalmente, se conocen ciertos derivados de carboestirilo que son adecuados para el tratamiento de la esquizofrenia a partir de los documentos EP-A-1712225, EP-A-0367141 y WO02/060423. Sin embargo, todavía se desea un nuevo y más eficaz medicamento para el tratamiento de la esquizofrenia en Japón y en otros países, dado que los medicamentos actuales no son lo suficientemente eficaces.

Desvelación de la invención

Por lo tanto, aunque se usan clínicamente varios medicamentos para tratar la esquizofrenia, según se mencionó anteriormente, todavía se desea un medicamento más eficaz para tratar la esquizofrenia en Japón y en otros países, dado que los medicamentos actuales no son lo suficientemente eficaces.

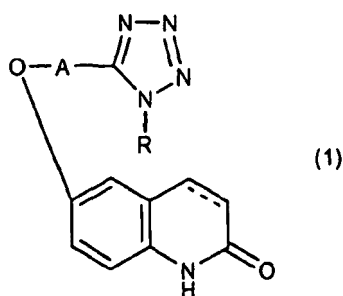
Los presentes inventores han estudiado intensamente un nuevo medicamento para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la esquizofrenia, y han averiguado que un derivado de carboestirilo de la anterior fórmula (1),

especialmente el 6-[4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)butoxi]3,4-dihidrocarboestirilo (cilostazol) o una sal del mismo, es útil para prevenir y/o tratar la esquizofrenia.

Muchos estudios indican que el deterioro de la neurotransmisión por glutamato a través del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) está relacionado con las patologías de la esquizofrenia (JavittandZukin, 1991; Olnei y Farber, 1995; Hashimoto y col., 2004). Los antagonistas del receptor del NMDA tales como la fenciclidina (PCP) se usan para preparar modelos animales que padecen esquizofrenia, ya que se sabe que los antagonistas del receptor del NMDA tales como la fenciclidina podrían causar un deterioro cognitivo y un síndrome de esquizofrenia que incluye un síntoma negativo en sujetos sanos.

Los presentes inventores han averiguado por primera vez que el 6-[4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)butoxi]3,4-dihidrocarboestirilo (cilostazol) o una sal del mismo, podría mejorar el estado de esquizofrenia en la prevención/tratamiento de la esquizofrenia en modelos animales preparados con fenciclidina.

La presente invención proporciona un medicamento para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la esquizofrenia que comprende como principio activo un derivado de carboestirilo de la fórmula general:



en la que A es un grupo alquileo C_{1-6} , R es un grupo cicloalquilo, el enlace entre las posiciones 3 y 4 del esqueleto de carboestirilo es un enlace simple o un enlace doble, o una sal del mismo.

La presente invención también proporciona un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de la esquizofrenia que comprende como principio activo 6-[4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)butoxi]3,4-dihidrocarboestirilo (cilostazol) o una sal del mismo.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra el efecto del cilostazol sobre la esquizofrenia usando modelos animales preparados con fenciclidina, que son uno de los modelos para la esquizofrenia.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

En la anterior fórmula (1), el grupo cicloalquilo incluye grupos cicloalquilo C_3-C_8 tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El grupo cicloalquilo preferido es ciclohexilo. El grupo cicloalquileo C_{1-6} incluye metileno, etileno, propileno, butileno y pentileno, de entre los cuales se prefiere el butileno.

El derivado de carboestirilo preferible es 6-[4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)butoxi]-3,4-dihidrocarboestirilo, que se ha comercializado con el nombre comercial de cilostazol como un agente antiagregante plaquetar.

El derivado de carboestirilo (1) puede convertirse fácilmente en una sal del mismo tratándolo con un ácido farmacéuticamente aceptable. El ácido incluye, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido bromhídrico; y ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico y ácido benzoico.

Estos derivados de carboestirilo (1) y las sales de los mismos, y los procedimientos para la preparación de los mismos, se desvelan en el documento JP-55-35019-A (correspondiente a la Patente de EE.UU. 4.277.479).

Los derivados de carboestirilo (1) de fórmula (1) pueden usarse a granel o preferiblemente en forma de una preparación farmacéutica con un portador o diluyente farmacéutico convencional. La forma de dosificación de la presente invención incluye, pero no se limita a, por ejemplo, las formas de dosificación ejemplificadas en los documentos JP-2006-518732-A y JP-10-175864-A, y típicamente una forma de dosificación oral tal como comprimidos, cápsulas y partículas; varias preparaciones líquidas adecuadas para su administración oral; y también preparaciones parenterales tales como inyecciones y supositorios. La dosis del derivado de carboestirilo (1) no está limitada en un intervalo específico. Los derivados de carboestirilo (1) o una sal de los mismos pueden usarse en una

cantidad de 100 a 400 mg/día para un adulto (50 kg de peso corporal), que se administran una vez al día o entre dos y varias veces al día. El derivado de carboestirilo (1) puede incluirse al 0,1 - 70% (p/p) en la composición de la preparación, preferiblemente a 50 - 100 mg por unidad de dosificación de la preparación.

- 5 La preparación para inyección se prepara habitualmente en forma de una preparación líquida, una emulsión o una suspensión, que son esterilizadas y adicionalmente isotonicadas con respecto a la sangre. Las preparaciones en forma de líquido, emulsión o suspensión se preparan habitualmente usando diluyentes farmacéuticos convencionales tales como agua, alcohol etílico, propilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol isoestearílico polioxilado y ésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitano. Estas preparaciones pueden prepararse mezclando el derivado de carboestirilo (1) con un agente isotónico tal como cloruro sódico, glucosa, glicerina, en una cantidad suficiente para crear isotonicidad, y pueden prepararse adicionalmente mezclando con solubilizantes, tampones, agentes anestésicos convencionales, y opcionalmente colorantes, conservantes, materiales olorosos, saborizantes, agentes edulcorantes y otros medicamentos.
- 10
- 15 Las preparaciones de la invención tales como comprimidos, cápsulas, líquidos para administración oral, pueden prepararse mediante un procedimiento convencional. Los comprimidos pueden prepararse mezclando el derivado de carboestirilo (1) con portadores farmacéuticos convencionales tales como gelatina, almidones, lactosa, estearato magnésico, talco, goma arábiga y similares. Las cápsulas pueden prepararse mezclando el derivado de carboestirilo (1) con agentes de relleno o diluyentes farmacéuticos inertes y rellenando cápsulas de gelatina dura o blanda con la mezcla. Las preparaciones líquidas orales tales como jarabes o elixires se preparan mezclando el derivado de carboestirilo (1) con agentes edulcorantes (por ejemplo, sacarosa), conservantes (por ejemplo, metilparabeno, propilparabeno), colorantes, aromas y similares. Las preparaciones para administración parenteral también pueden prepararse mediante un procedimiento convencional, por ejemplo, disolviendo el derivado de carboestirilo (1) de la presente invención en un portador acuoso estéril, preferiblemente agua o una disolución salina. Una preparación líquida preferida adecuada para su administración parenteral se prepara disolviendo aproximadamente 50 - 100 mg del derivado de carboestirilo (1) en agua y un disolvente orgánico, y adicionalmente en un polietilenglicol con un peso molecular de 300 a 5.000, en el que preferiblemente puede incorporarse un lubricante tal como carboximetil celulosa sódica, metil celulosa, polivinilpirrolidona y alcohol polivinílico. Preferiblemente, las preparaciones líquidas anteriores pueden comprender adicionalmente un desinfectante (por ejemplo, alcohol bencílico, fenol, timerosal), un fungicida y además opcionalmente un agente isotónico (por ejemplo, sacarosa, cloruro sódico), un anestésico tópico, un estabilizante, un tampón y similares. Con objeto de mantener la estabilidad, la preparación para administración parenteral puede introducirse en una cápsula, seguido de la eliminación del medio acuoso mediante una técnica de liofilización convencional. La preparación puede recuperarse en una preparación líquida disolviéndola en un medio acuoso cuando se use.
- 20
- 25
- 30
- 35

Ejemplos

A continuación la presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. El procedimiento experimental del siguiente ejemplo se llevó a cabo según el método de Hashimoto, y col. (Eur J Pharmacol., 28 de diciembre de 2006; 553 (1 - 3): 191-5, Neuropsychopharmacology. Marzo de 2007; 32 (3): 514 - 21, Eur J Pharmacol., 5 de septiembre de 2005; 519 (1 - 2): 114-7).

40

Ejemplo 1

(1) Procedimiento experimental

45

Se usaron ratones ICR macho (6 semanas de edad, 25 - 30 g, adquiridos en Japan SLC, Inc.) Como animales experimentales. El procedimiento experimental fue aprobado por el comité de ética animal del laboratorio de la Graduate School of Medicine and School of Medicine, Universidad de Chiba. Se administró por vía subcutánea fenciclidina a los ratones a 10 mg/kg una vez al día durante 10 días. Tres días después de la administración final de fenciclidina, se inició la administración por vía oral del disolvente o de cilostazol (0,3, 1,0, 3,0, 10 mg/kg) a los ratones una vez al día durante dos semanas.

50

Veinticuatro horas después de la administración final, se llevó a cabo una nueva prueba de reconocimiento de un objeto nuevo. La nueva prueba de reconocimiento de un nuevo objeto se llevó a cabo usando un campo abierto negro (50,8 X 50,8 X 25,4 cm). Los ratones se entrenaron en el campo abierto durante tres días antes de iniciar la nueva prueba de reconocimiento de un objeto nuevo. Se dispusieron dos objetos que tenían prácticamente el mismo tamaño pero diferentes formas y colores separados a una distancia de 35,5 cm, y después se dejó buscar a los ratones durante 10 minutos. Después de la búsqueda, los ratones se devolvieron al medidor. Veinticuatro horas después de la primera búsqueda se llevó a cabo una prueba de retención de memoria. En esta prueba de retención de memoria uno de los objetos se sustituyó por uno nuevo. Se dejó a los ratones buscar durante 5 minutos, y se registró el tiempo que tardaron en buscar cada objeto. Los resultados se muestran como una proporción del tiempo de búsqueda del nuevo objeto frente al de los dos objetos.

55

60

(2) Análisis estadístico

65

Los datos se mostraron como media $\pm$ desviación típica. El análisis estadístico de los mismos se llevó a cabo usando ANOVA monofactorial y la prueba de Bonferroni post-hoc. Un valor de p de 0,05 o menos se consideró como de significación estadística.

5 (3) Resultado

Los ratones a los que se les administró de forma continua fenciclidina durante 10 días (10 mg/kg, por vía subcutánea) terminaron disminuyendo significativamente su curiosidad sobre el nuevo objeto (proporción del tiempo de búsqueda), y así se confirmó que la fenciclidina podría provocar esquizofrenia. La condición de esquizofrenia causada por la fenciclidina mejoró mediante la administración continua durante dos semanas de cilostazol de forma dependiente de la dosis, especialmente mejoró significativamente a las dosis de 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg.

A partir de los resultados mencionados anteriormente se entiende que la administración subcrónica de cilostazol puede mejorar significativamente la condición de esquizofrenia en modelos animales. Por lo tanto, resultó claro que la presente invención que comprende cilostazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es útil como medicamento para prevenir y/o tratar la esquizofrenia.

Ejemplo 2

20 Estudió con modelos animales de esquizofrenia

La dizocilpina (MK-801), que es un antagonista del receptor del NMDA, causa síntomas muy similares a la esquizofrenia en seres humanos, y por lo tanto se usa generalmente para preparar modelos animales de esquizofrenia. En este experimento se estudió el efecto del cilostazol sobre la locomoción de los ratones, que mejoró mediante la administración de dizocilpina.

Se colocaron ratones ddY machos (7 - 8 semanas de edad) en un aparato de exploración de la actividad motora espontánea (SCANET SV-10, Melquest, Toyama, Japón). Después de 30 minutos, se administró por vía oral vehículo (0,3% de CMC) o cilostazol (0,03, 0,1, 0,3, 1,0 y 3,0 mg/kg) a los ratones, y después de 30 minutos adicionales se administró por vía subcutánea dizocilpina (0,1 mg/kg). Después se midió durante 2 horas la locomoción de los ratones.

Según se muestra en las Figuras 2, se ha averiguado que la locomoción mejorada por la administración de dizocilpina (0,1 mg/kg) era significativamente inhibida por la administración previa de cilostazol.

Ejemplo 3

Sobresalto auditivo e inhibición por estímulo previo del reflejo de sobresalto auditivo (comportamiento relacionado con la esquizofrenia)

Los animales de prueba se prepararon con medios similares a los del anterior Ejemplo 2. El cilostazol se administró una hora antes de la prueba.

La prueba se realizó en ocho dispositivos de sobresalto que consistían cada uno en un cilindro de Plexiglas (5 cm de diámetro) montado sobre una plataforma de Plexiglas en un cubículo ventilado con atenuación del sonido con un altavoz de alta frecuencia que producía todos los estímulos auditivos. El ruido de fondo de cada cámara era de 65 dB. Los movimientos dentro del cilindro se detectaron y se tradujeron con un acelerómetro piezoeléctrico unido a la base de Plexiglas, y se digitalizaron y se almacenaron en un ordenador. Comenzando al inicio del estímulo, se registraron las lecturas para obtener la amplitud de sobresalto de los animales.

Cada sección se inició con un período de aclimatación de 10 minutos seguido por seis ensayos sucesivos, que no fueron incluidos en el análisis.

Procedimiento:

Estímulo de sobresalto individual (ST110, 110 dB/40 ms); ocho ensayos diferentes de estímulo previo en los que se presentaron individualmente estímulos de 20 ms de longitud 69, 73, 77 y 81 dB (P69, P73, P77, P81) o precedido el estímulo de 110 dB por 100 ms (PP69, PP73, PP77, PP81); y finalmente un ensayo en el que sólo se presentó el ruido de fondo, para medir los movimientos en el cilindro en la línea basal.

Todos los ensayos se presentaron en un orden pseudoaleatorio, y el intervalo medio entre ensayo (ITI) era de 15 ms. Los datos de sobresalto y el porcentaje de inhibición por estímulo previo (PPI) fueron analizados mediante MANOVA (ANOVA bifactorial).

Según se muestra en la Figura 3, se ha averiguado que las deficiencias en la PPI causadas por la administración de dizocilpina (0,1 mg/kg) fueron significativamente inhibidas mediante la administración previa de cilostazol, en una

forma dependiente de la dosis.

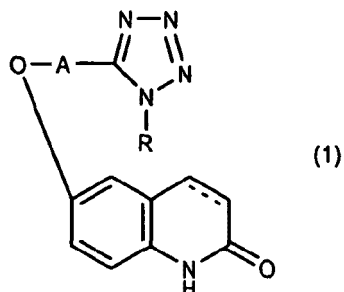
Aplicabilidad industrial

- 5 Según se mencionó anteriormente, la presente invención puede usarse como un medicamento útil para la esquizofrenia.

REIVINDICACIONES

1. Un medicamento para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la esquizofrenia que comprende como principio activo un derivado de carboestirilo de la fórmula general:

5



en la que A es un grupo alquileo C_{1-6} , R es un grupo cicloalquilo, el enlace entre las posiciones 3 y 4 del esqueleto de carboestirilo es un enlace simple o un enlace doble, o una sal del mismo.

10

2. El medicamento para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la esquizofrenia de la reivindicación 1, en el que el principio activo es 6-[4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)butoxi]-3,4-dihidrocarboestirilo o una sal del mismo.

Fig. 1

