

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 673**

51 Int. Cl.:

**A61P 1/08**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.04.2008 E 08742733 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2012 EP 2146732**

54 Título: **Métodos de tratamiento o prevención de la emesis usando secretagogos de hormona de crecimiento**

30 Prioridad:

**10.04.2007 US 922742 P**

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

**20.03.2013**

73 Titular/es:

**HELSINN HEALTHCARE S.A. (100.0%)  
Via Pian Scaiolo, 9  
6912 Lugano - Pazzallo, CH**

72 Inventor/es:

**MANN, WILLIAM, R. y  
POLVINO, WILLIAM, J.**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**ES 2 398 673 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**

Métodos de tratamiento o prevención de la emesis usando secretagogos de hormona de crecimiento

**Antecedentes de la invención**

5 La emesis es un efecto secundario bien conocido y frecuente de agentes quimioterápicos contra el cáncer, tales como cisplatino. Provoca graves problemas en la quimioterapia contra el cáncer, y en algunos pacientes la emesis es tan grave que la terapia debe interrumpirse. Por tanto, se administran a menudo agentes antieméticos con el fin de aliviar este efecto secundario del agente quimioterápico contra el cáncer. Los agentes antieméticos empleados son habitualmente derivados de benzamida, tales como metoclopramida, que tienen actividad antagonista de dopamina. En vista de su actividad antagonista de dopamina, derivados de benzamida tales como metoclopramida  
10 muestran por sí mismos efectos secundarios graves y no deseados, tales como efectos extrapiramidales, es decir, discinesia tardía, distonía aguda, acatisia y temblor. Otros fármacos antieméticos incluyen antagonistas de 5-HT<sub>3</sub>, por ejemplo, ondansetrón; corticosteroides, por ejemplo, dexametasona; y antagonistas de NK<sub>1</sub>, por ejemplo, aprepitant. Estos tratamientos no logran abordar de manera adecuada las necesidades del paciente.

15 En vista de lo anterior, es altamente deseable un tratamiento eficaz para la emesis que minimice o elimine uno o más de los efectos secundarios de las terapias que están disponibles actualmente.

El documento US 2007/021331 da a conocer determinados compuestos macrocíclicos activos en la estimulación de la motilidad gastrointestinal.

El documento US 2005/0277677 da a conocer un grupo de derivados de pirrolidinilo propuestos para tratar la emesis.

20 Liu *et al.*, Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 2006, 58(3), p. 326-333 y Rudd *et al.*, Neuroscience Letters, 2006, 392, n.º 1-2, p. 79-83, dan a conocer los efectos antieméticos y antidispépticos del polipéptido grelina.

Paul *et al.*, Organic Process Research & Development, 2006, 10(2), p. 339-345 dan a conocer ensayos clínicos en curso del compuesto RC-1291 sobre la caquexia del cáncer.

25 Yang *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry, 1998, 41(14), p. 2439-2441 dan a conocer el compuesto éster etílico del ácido 1-[2(R)-(2-amino-2-metilpropionilamino)-3-(1H-indol-3-il)propionil]-3-bencilpiperidin-3(S)-carboxílico como secretagogo de hormona de crecimiento.

El documento WO 01/34593 y el documento US 6.576.648 dan a conocer el compuesto 2-amino-N-[(1R)-2-[(3R)-3-bencil-3-(N,N',N'-trimetilhidrazinocarbonil)piperidin-1-il]-1-(1H-indol-3-ilmetil)-2-oxoetil]-2-metilpropionamida como secretagogo de hormona de crecimiento.

30 El documento US 2007/037751 da a conocer el uso de compuestos de secretagogo para tratar la caquexia del cáncer.

El documento US 6.303.620 y el documento US 6.919.315 dan a conocer familias adicionales de compuestos como secretagogos de hormona de crecimiento.

**Sumario de la invención**

35 La presente invención se refiere a composiciones y a su uso para tratar a sujetos que tienen o que corren el riesgo de tener emesis. La invención también proporciona composiciones y su uso para el tratamiento de la carga de síntomas del cáncer tal como se mide mediante la prueba de ASAS. Los usos comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de secretagogo de hormona de crecimiento o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 Las composiciones y los usos médicos de la invención son útiles para proporcionar alivio a un paciente que experimenta un estado emetogénico o a los que experimentan síntomas de cáncer. La presente composición es particularmente eficaz para tratar a pacientes que se someten, que están a punto de someterse o que se recuperan de la quimioterapia para una enfermedad mortal, tal como cáncer. Sin embargo, otros estados, tales como vértigo, cinetosis, SIDA, intoxicación alimentaria y otras enfermedades e infecciones agudas o crónicas que provocan náuseas, emesis o síntomas asociados de los mismos, pueden tratarse eficazmente mediante las composiciones y los usos médicos dados a conocer en el presente documento.

La invención proporciona el tratamiento de la emesis en un sujeto que lo necesita, administrando al sujeto una cantidad eficaz de un secretagogo de hormona de crecimiento o una sal, hidrato, amidas o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, tal como se describe en el presente documento.

50 La invención proporciona adicionalmente kits y composiciones farmacéuticas que comprenden los secretagogos de hormona de crecimiento de la invención para el tratamiento de emesis, náuseas o vómitos. Los kits y las composiciones farmacéuticas pueden comprender adicionalmente una o más composiciones antiemetogénicas,

antináuseas o antináuseas adicionales. Composiciones farmacéuticas preferidas de la invención comprenden el compuesto de fórmula III formulado para administrarse por vía oral para el tratamiento de emesis.

### Descripción detallada de la invención

5 La presente invención se basa en el hallazgo inesperado de que agonistas del receptor de grelina administrados por vía oral reducían las náuseas cuando se administraban a pacientes con cáncer y reducían la carga de síntomas del cáncer de un sujeto que tiene cáncer y/o que se somete a tratamiento contra el cáncer. Por consiguiente, la presente invención proporciona composiciones y su uso para el tratamiento o la prevención de náuseas y síndromes eméticos y para reducir la carga de síntomas del cáncer de un sujeto. Los métodos comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de secretagogo de hormona de crecimiento o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. El secretagogo de hormona de crecimiento es un compuesto representado mediante cualquiera de las fórmulas III, XIV o una sal, hidrato, amina o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

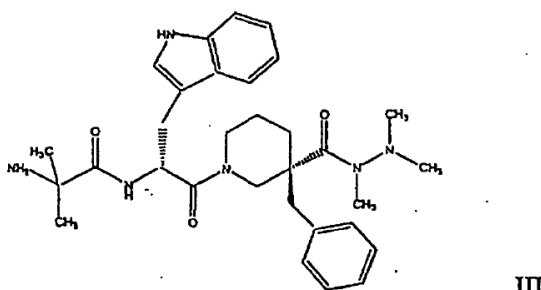
15 La invención también proporciona el tratamiento o la prevención de las náuseas o los estados eméticos administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto de secretagogo de hormona de crecimiento o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende adicionalmente administrar uno o más agentes antieméticos adicionales. Los usos médicos y las composiciones de la invención son útiles, por ejemplo, para tratar o prevenir náuseas en sujetos que reciben tratamiento quimioterápico para un trastorno proliferativo celular, por ejemplo, cáncer.

### SECRETAGOGOS DE HORMONA DE CRECIMIENTO/AGONISTAS DE GRELINA

20 Tal como se usa en el presente documento, "secretagogo de hormona de crecimiento" se refiere a una sustancia (por ejemplo, una molécula, un compuesto) que promueve (induce o potencia) al menos una función característica de un receptor de secretagogo de hormona de crecimiento (receptor de GHS). Secretagogos de hormona de crecimiento a modo de ejemplo son miméticos de grelina tales como agonistas de grelina. Por ejemplo, el compuesto de secretagogo de hormona de crecimiento o agonista de grelina se une al receptor de GHS o receptor de grelina (es decir, es un agonista del receptor de GHS o grelina) e induce la secreción de hormona de crecimiento. Puede identificarse un compuesto que tiene actividad de agonista del receptor de GHS (por ejemplo, un agonista del receptor de grelina o receptor de GHS) y evaluarse su actividad mediante cualquier método adecuado. Por ejemplo, la afinidad de unión de un agonista del receptor de GHS al receptor de GHS puede determinarse empleando ensayos de unión al receptor y la estimulación de la hormona de crecimiento puede evaluarse tal como se describe en la patente estadounidense n.º 6.919.315.

Los receptores de GHS o de grelina (GRLN) se expresan en el hipotálamo, la hipófisis y el páncreas, entre otros tejidos. La activación de estos receptores en la hipófisis induce la secreción de hormona de crecimiento. Además de inducir la secreción de hormona de crecimiento, estudios recientes han mostrado que los secretagogos de hormona de crecimiento pueden aumentar el apetito y el peso corporal. A dosis típicas, se sabe también que los secretagogos de hormona de crecimiento inducen la secreción de IGF-1. Compuestos de secretagogo de hormona de crecimiento a modo de ejemplo son los descritos en las patentes estadounidenses n.ºs 6.303.620, 6.576.648, 5.977.178, 6.566.337, 6.083.908, 6.274.584 y la patente estadounidense n.º 6.919.315.

En una realización de la invención, el secretagogo de hormona de crecimiento es 2-amino-N-((1R)-2-[3-bencil-3-(N,N,N'-trimetilhidrazinocarbonil)piperidin-1-il]-1-((1H-indol-3-il)-2-oxoetil)-2-metilpropionamida, representado mediante la fórmula estructural III:

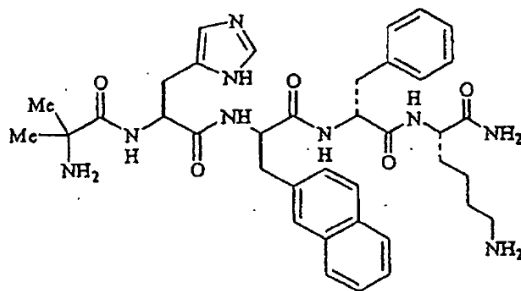


o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 El compuesto de fórmula III se describe completamente en la patente estadounidense n.º 6.576.648 concedida a Hansen, *et al.* El nombre químico del compuesto de fórmula III es 2-amino-N-((1R)-2-[3-bencil-3-(N,N,N'-trimetilhidrazinocarbonil)piperidin-1-il]-1-((1H-indol-3-il)-2-oxoetil)-2-metilpropionamida, y se denomina RC-1291 y anamorelina.

En otra realización, el secretagogo de hormona de crecimiento está representado mediante la fórmula XIV, también

conocido como ipamorelina.



XIV

5 Tal como se usa en el presente documento, los términos “síndrome emético”, “estado emético” “vómitos”, “náuseas” y “emesis” se usan de manera intercambiable y pretenden tener el mismo significado. Los síndromes eméticos son los caracterizados por el acto reflejo de expulsar el contenido del estómago a través de la boca, o la sensación de que es probable que se produzca tal acción refleja. Los estados eméticos están asociados a menudo con tratamiento quimioterápico (náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (CINV)) o cirugía (náuseas y vómitos posoperatorios (PONV)). Los síndromes eméticos que resultan de tratamiento quimioterápico pueden clasificarse en tres tipos (1) agudo, (2) retardado y (3) anticipado. La emesis aguda se produce en el plazo de aproximadamente 24 horas de recibir la quimioterapia, y la emesis retardada se produce entre aproximadamente 24 horas y aproximadamente 120 horas de recibir la quimioterapia (Grunberg *et al.* (2004) Cancer 100:2261-8).

15 Tal como se usa en el presente documento, el término “carga de síntomas del cáncer” se usa como una medida de la calidad de vida de sujetos con cáncer o la cantidad de mejora de los síntomas del cáncer avanzado. En una realización, la carga de síntomas del cáncer de un sujeto se mide mediante el sistema de evaluación de síntomas de Anderson (ASAS).

20 La gravedad de la carga de síntomas del cáncer global o estados eméticos puede caracterizarse mediante varias escalas que se conocen en la técnica. Por ejemplo, el sistema de evaluación de síntomas de Anderson (ASAS) es una forma modificada del sistema de evaluación de síntomas de Edmonton que incluye una evaluación del dolor, la fatiga, las náuseas, la depresión, la ansiedad, la somnolencia, la dificultad respiratoria, el apetito, el sueño y la sensación de bienestar (véase, Palmer *et al.* (2005) J. Pain and Symptom Management 6:565-571). El ASAS requiere que los pacientes identifiquen la gravedad de cada uno de estos síntomas en una escala de 0-10, siendo 0=ninguno (o el mejor) y 10=máximo (o el peor imaginable). La puntuación de ASAS de un sujeto es la suma total de sus respuestas numéricas para los diez síntomas.

25 Alternativamente, puede usarse la escala de Hesketh para clasificar la emetogenicidad aguda de la quimioterapia contra el cáncer (Hesketh *et al.* (1997) J. Clin. Oncology 15:103-109). La escala de Hesketh establece cinco niveles de emetogenicidad. El nivel 1 consiste en agentes que no son emetogénicos; el nivel 2 consiste en agentes que provocan vómitos en el 10-30% de los pacientes; el nivel 3 consiste en agentes que son moderadamente emetogénicos experimentando el 30-60% de los pacientes emesis; el nivel 4 consiste en agentes que producen emesis en el 60-90% de los pacientes; y el nivel 5 consiste en agentes que provocan vómitos en >90% de los pacientes.

30 “Sujeto”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a animales tales como mamíferos, incluyendo, pero sin limitarse a, primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, cerdos, perros, gatos, conejos, cobayas, ratas, ratones u otras especies bovinas, ovinas, equinas, caninas, felinas, de roedores o murinas. En una realización preferida, el mamífero es un ser humano.

35 Tal como se usa en el presente documento, “tratar” y “tratamiento” se refieren a tratar, reducir o prevenir la emesis en un sujeto.

Tal como se usa en el presente documento, “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad suficiente para provocar la respuesta biológica deseada. En la presente invención, la respuesta biológica deseada es tratar o prevenir la emesis.

40 La cantidad o dosis terapéuticamente eficaz dependerá de la edad, el sexo y el peso del paciente, y el estado médico actual del paciente. El experto en la técnica podrá determinar dosificaciones apropiadas dependiendo de estos y otros factores para lograr la respuesta biológica deseada.

45 Una dosis adecuada al día para el secretagogo de hormona de crecimiento puede estar en el intervalo de desde aproximadamente 1 ng hasta aproximadamente 10.000 mg, de aproximadamente 5 ng a aproximadamente 9.500 mg, de aproximadamente 10 ng a aproximadamente 9.000 mg, de aproximadamente 20 ng a aproximadamente 8.500 mg, de aproximadamente 30 ng a aproximadamente 7.500 mg, de aproximadamente 40 ng a aproximadamente 7.000 mg, de aproximadamente 50 ng a aproximadamente 6.500 mg, de aproximadamente

100 ng a aproximadamente 6.000 mg, de aproximadamente 200 ng a aproximadamente 5.500 mg, de aproximadamente 300 ng a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 400 ng a aproximadamente 4.500 mg, de aproximadamente 500 ng a aproximadamente 4.000 mg, de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 3.500 mg, de aproximadamente 5 µg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 2.600 mg, de aproximadamente 20 µg a aproximadamente 2.575 mg, de aproximadamente 30 µg a aproximadamente 2.550 mg, de aproximadamente 40 µg a aproximadamente 2.500 mg, de aproximadamente 50 µg a aproximadamente 2.475 mg, de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 2.450 mg, de aproximadamente 200 µg a aproximadamente 2.425 mg, de aproximadamente 300 µg a aproximadamente 2.000, de aproximadamente 400 µg a aproximadamente 1.175 mg, de aproximadamente 500 µg a aproximadamente 1.150 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1.125 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1.100 mg, de aproximadamente 1,25 mg a aproximadamente 1.075 mg, de aproximadamente 1,5 mg a aproximadamente 1.050 mg, de aproximadamente 2,0 mg a aproximadamente 1.025 mg, de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 3,0 mg a aproximadamente 975 mg, de aproximadamente 3,5 mg a aproximadamente 950 mg, de aproximadamente 4,0 mg a aproximadamente 925 mg, de aproximadamente 4,5 mg a aproximadamente 900 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 875 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 850 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 825 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 775 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 725 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 675 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 500 mg, o de aproximadamente 525 mg a aproximadamente 625 mg.

Otras dosis adecuadas al día para el secretagogo de hormona de crecimiento incluyen dosis de aproximadamente o más de 1 ng, de aproximadamente 5 ng, de aproximadamente 10 ng, de aproximadamente 20 ng, de aproximadamente 30 ng, de aproximadamente 40 ng, de aproximadamente 50 ng, de aproximadamente 100 ng, de aproximadamente 200 ng, de aproximadamente 300 ng, de aproximadamente 400 ng, de aproximadamente 500 ng, de aproximadamente 1 µg, de aproximadamente 5 µg, de aproximadamente 10 µg, de aproximadamente 20 µg, de aproximadamente 30 µg, de aproximadamente 40 µg, de aproximadamente 50 µg, de aproximadamente 100 µg, de aproximadamente 200 µg, de aproximadamente 300 µg, de aproximadamente 400 µg, de aproximadamente 500 µg (0,5 mg), de aproximadamente 1 mg, de aproximadamente 1,25 mg, de aproximadamente 1,5 mg, de aproximadamente 2,0 mg, de aproximadamente 2,5 mg, de aproximadamente 3,0 mg, de aproximadamente 3,5 mg, de aproximadamente 4,0 mg, de aproximadamente 4,5 mg, de aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 625 mg, de aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 675 mg, de aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 725 mg, de aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 775 mg, de aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 825 mg, de aproximadamente 850 mg, de aproximadamente 875 mg, de aproximadamente 900 mg, de aproximadamente 925 mg, de aproximadamente 950 mg, de aproximadamente 975 mg, de aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 1025 mg, de aproximadamente 1050 mg, de aproximadamente 1075 mg, de aproximadamente 1100 mg, de aproximadamente 1125 mg, de aproximadamente 1150 mg, de aproximadamente 1175 mg, de aproximadamente 1200 mg, de aproximadamente 1225 mg, de aproximadamente 1250 mg, de aproximadamente 1275 mg, de aproximadamente 1300 mg, de aproximadamente 1325 mg, de aproximadamente 1350 mg, de aproximadamente 1375 mg, de aproximadamente 1400 mg, de aproximadamente 1425 mg, de aproximadamente 1450 mg, de aproximadamente 1475 mg, de aproximadamente 1500 mg, de aproximadamente 1525 mg, de aproximadamente 1550 mg, de aproximadamente 1575 mg, de aproximadamente 1600 mg, de aproximadamente 1625 mg, de aproximadamente 1650 mg, de aproximadamente 1675 mg, de aproximadamente 1700 mg, de aproximadamente 1725 mg, de aproximadamente 1750 mg, de aproximadamente 1775 mg, de aproximadamente 1800 mg, de aproximadamente 1825 mg, de aproximadamente 1850 mg, de aproximadamente 1875 mg, de aproximadamente 1900 mg, de aproximadamente 1925 mg, de aproximadamente 1950 mg, de aproximadamente 1975 mg, de aproximadamente 2000 mg, de aproximadamente 2025 mg, de aproximadamente 2050 mg, de aproximadamente 2075 mg, de aproximadamente 2100 mg, de aproximadamente 2125 mg, de aproximadamente 2150 mg, de aproximadamente 2175 mg, de aproximadamente 2200 mg, de aproximadamente 2225 mg, de aproximadamente 2250 mg, de aproximadamente 2275 mg, de aproximadamente 2300 mg, de aproximadamente 2325 mg, de aproximadamente 2350 mg, de aproximadamente 2375 mg, de aproximadamente 2400 mg, de aproximadamente 2425 mg, de aproximadamente 2450 mg, de aproximadamente 2475 mg, de aproximadamente 2500 mg, de aproximadamente 2525 mg, de aproximadamente 2550 mg, de aproximadamente 2575 mg, de aproximadamente 2600 mg, de aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 3.500 mg, de aproximadamente 4.000 mg, de aproximadamente 4.500 mg, de aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 5.500 mg, de aproximadamente 6.000 mg, de aproximadamente 6.500 mg, de aproximadamente 7.000 mg, de aproximadamente 7.500 mg, de aproximadamente 8.000 mg, de aproximadamente 8.500 mg, de aproximadamente 9.000 mg o de aproximadamente 9.500 mg.

Una dosis adecuada del secretagogo de hormona de crecimiento puede estar en el intervalo de desde aproximadamente 1-150 mg al día, tal como desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 100 mg, por ejemplo, desde aproximadamente 20 mg hasta aproximadamente 80 mg, tal como de aproximadamente 30 mg a

aproximadamente 60 mg al día, tal como aproximadamente 50 mg al día. La dosis puede administrarse en una dosificación individual o en dosificaciones múltiples, por ejemplo desde 1 hasta 4 o más veces al día. Cuando se usan dosificaciones múltiples, la cantidad de cada dosificación puede ser igual o diferente.

- 5 Una dosis adecuada para el agente terapéutico adicional puede estar en el mismo intervalo que se describió anteriormente para el secretagogo de hormona de crecimiento. La dosis de secretagogo de hormona de crecimiento y agente adicional puede ser igual o diferente. Pueden encontrarse en la bibliografía dosis adecuadas para los agentes adicionales.

#### ADMINISTRACIÓN

- 10 La administración puede tener lugar tal como sea necesario para prevenir o tratar un estado emético. La administración de un secretagogo de hormona de crecimiento puede tener lugar antes de, después de o al mismo tiempo que un agente quimioterápico que es probable que provoque náuseas o vómitos.

#### COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y MODOS DE ADMINISTRACIÓN

- 15 El secretagogo de hormona de crecimiento (denominado también en el presente documento “compuestos activos”) de la invención puede incorporarse en composiciones farmacéuticas. Tales composiciones incluyen normalmente el secretagogo de hormona de crecimiento y un portador farmacéuticamente aceptable. Tal como se usa en el presente documento, la expresión “portador farmacéuticamente aceptable” incluye disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y de retraso de la absorción, y similares, compatibles con la administración farmacéutica. También pueden incorporarse a las composiciones compuestos activos complementarios.

- 20 Las composiciones farmacéuticas pueden estar incluidas en un envase, paquete o dispensador junto con instrucciones para su administración.

- 25 Una composición farmacéutica se formula para que sea compatible con su vía de administración pretendida. Los ejemplos de vías de administración incluyen administración parenteral, por ejemplo, intravenosa, intradérmica, subcutánea, oral (por ejemplo, inhalación), transdérmica (tópica), transmucosa y rectal. Las disoluciones o suspensiones usadas para aplicación parenteral, intradérmica o subcutánea pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. El pH puede ajustarse con ácidos o bases, tales como ácido clorhídrico o hidróxido de sodio. La preparación parenteral puede estar incluida en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples hechos de vidrio o plástico. Los compuestos para su uso en el método de la invención pueden formularse para su administración mediante cualquier vía adecuada, tal como para administración oral o parenteral, por ejemplo, transdérmica, transmucosa (por ejemplo, sublingual, lingual, (trans)bucal), vaginal (por ejemplo, por vía trans y perivaginal), (intra)nasal y (trans)rectal), subcutánea, intramuscular, intradérmica, intraarterial, intravenosa, por inhalación y tópica. En realizaciones preferidas de la invención, los secretagogos de hormona de crecimiento se administran por vía oral.

- 40 Las composiciones y formas farmacéuticas adecuadas incluyen comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, píldoras, cápsulas de gel, trociscos, dispersiones, suspensiones, disoluciones, jarabes, gránulos, perlas, parches transdérmicos, geles, polvos, grageas, magmas, pastillas para chupar, cremas, pastas, emplastos, lociones, discos, supositorios, pulverizaciones líquidas, polvos secos o formulaciones aerosolizadas.

- 45 Se prefiere que los compuestos se administren por vía oral. Las formas farmacéuticas orales adecuadas incluyen, por ejemplo, comprimidos, cápsulas o comprimidos oblongos preparados por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, glicolato sódico de almidón); o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse, por ejemplo, para proporcionar facilidad al tragar o para proporcionar una liberación retardada de compuestos activos, usando métodos adecuados. La preparación líquida para administración oral puede estar en forma de disoluciones, jarabes o suspensiones. Las preparaciones líquidas (por ejemplo, disoluciones, suspensiones y jarabes) también son adecuadas para administración oral y pueden prepararse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agente emulsionante (por ejemplo, lecitina o goma arábica); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos o alcohol etílico); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico).

- 55 Tal como se usa en el presente documento, el término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal de un compuesto que va a administrarse preparada a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos, solvatos, hidratos o clatratos del mismo. Ejemplos de tales ácidos inorgánicos

5 son ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico y fosfórico. Pueden seleccionarse ácidos orgánicos apropiados, por ejemplo, de clases alifáticas, aromáticas, carboxílicas y sulfónicas de ácidos orgánicos, ejemplos de los cuales son ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, canforsulfónico, cítrico, fumárico, glucónico, isetiónico, láctico, málico, místico, tartárico, paratoluenosulfónico, glicólico, glucurónico, maleico, furoico, glutámico, benzoico, antranílico, salicílico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, pantoténico, bencenosulfónico (besilato), esteárico, sulfanílico, algínico, galacturónico, y similares.

Los secretagogos de hormona de crecimiento dados a conocer pueden prepararse en forma de sus hidratos, tales como hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares y como solvatos.

10 Se entiende que pueden identificarse compuestos de secretagogo de hormona de crecimiento, por ejemplo, examinando bibliotecas o colecciones de moléculas usando métodos adecuados. Otra fuente para los compuestos de interés son bibliotecas combinatorias que pueden comprender muchas especies moleculares estructuralmente distintas. Las bibliotecas combinatorias pueden usarse para identificar compuestos de partida o para optimizar un compuesto de partida previamente identificado. Tales bibliotecas pueden fabricarse mediante métodos bien conocidos de química combinatoria y examinarse mediante métodos adecuados.

## 15 ESTEREOQUÍMICA

Muchos de los compuestos descritos en el presente documento pueden tener uno o más centros quirales y pueden existir por tanto en diferentes formas enantioméricas. Si se desea, puede designarse un carbono quiral con un asterisco (\*). Cuando se representan enlaces al carbón quiral como líneas rectas en las fórmulas de la invención, se entiende que se abarcan dentro de la fórmula las configuraciones tanto (R) como (S) del carbono quiral, y por tanto 20 ambos enantiómeros y mezclas de los mismos. Tal como se usa en la técnica, cuando se desea especificar la configuración absoluta alrededor de un carbono quiral, puede representarse uno de los enlaces al carbono quiral como una cuña (enlaces a átomos por encima del plano) y el otro puede representarse como una serie o cuña de líneas paralelas cortas (enlaces a átomos por debajo del plano). Puede usarse el sistema de Cahn-Ingold-Prelog para asignar la configuración (R) o (S) a un carbono quiral.

25 Cuando un compuesto de la presente invención tiene dos o más carbonos quirales, puede tener más de dos isómeros ópticos y puede existir en formas diastereoisoméricas. Por ejemplo, cuando hay dos carbonos quirales, el compuesto puede tener hasta 4 isómeros ópticos y 2 pares de enantiómeros ((S,S)/(R,R) y (R,S)/(S,R)). Los pares de enantiómeros (por ejemplo, (S,S)/(R,R)) son estereoisómeros de imágenes especulares entre sí. Los estereoisómeros que no son imágenes especulares (por ejemplo, (S,S) y (R,S)) son diastereómeros. Los pares 30 diastereoisoméricos pueden separarse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo cromatografía o cristalización y los enantiómeros individuales dentro de cada par pueden separarse tal como se describió anteriormente. La presente invención incluye cada diastereoisómero de tales compuestos y mezclas de los mismos.

## Ejemplos

35 La presente invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos.

### Ejemplo 1

Se diseñó un estudio aleatorizado, controlado por placebo, de doble ciego para investigar la capacidad de secretagogos de hormona de crecimiento que van a usarse para el tratamiento de estados eméticos.

40 Se incluyeron 82 sujetos humanos en un estudio paralelo de 12 semanas. De los 82 sujetos, se clasificaron 74 sujetos en el grupo de intención de tratar (ITT). Estos 74 sujetos tenían cáncer activo, recibieron al menos una dosis de medicación de estudio y tuvieron al menos una medición de la eficacia tras la dosis. Se separaron los 74 sujetos en dos grupos: el grupo con placebo y el grupo con RC-1291. 30 de los 36 sujetos del grupo con placebo y 33 de los 38 sujetos del grupo con RC-1291 recibieron alguna forma de quimioterapia. El grupo con RC-1291 recibió 50 mg de RC-1291 en dos cápsulas de 25 mg diariamente. El grupo con placebo recibió dos cápsulas diariamente.

45 Se comparó el efecto de RC-1291 administrado a pacientes con cáncer con el efecto del placebo administrado a un grupo similar de pacientes. Con el fin de determinar la capacidad de RC-1291 para reducir la carga de síntomas del cáncer de un sujeto, es decir, la calidad de vida, se les administró a los sujetos la prueba del sistema de evaluación de síntomas de Anderson (ASAS) antes de, durante y al finalizar el estudio. Se realiza la prueba de ASAS pidiendo a los sujetos que clasificaran en una escala de 0-10 la gravedad de 10 síntomas: dolor, fatiga, náuseas, depresión, 50 ansiedad, somnolencia, dificultad respiratoria, apetito, sueño y sensación de bienestar (véase, Palmer *et al.* (2005) *J. Pain and Symptom Management* 6:565-571). El texto a continuación refleja una inversión de las puntuaciones de ASAS de modo que valores superiores reflejan una mejor calidad de vida:

55 Tras el estudio de 12 semanas durante el que los pacientes recibieron el tratamiento de referencia para síntomas de náuseas, los pacientes a los que se les administró RC-1291 notificaron un aumento en la puntuación del ASAS total en relación con el nivel inicial de 1,52 frente a una disminución en la puntuación del ASAS total en relación con el nivel inicial de 5,13 en pacientes a los que se les administró placebo. La diferencia global en la puntuación del ASAS

total entre los dos grupos, 6,66, fue estadísticamente significativa ( $p=0,0287$ ), indicando una calidad de vida significativamente aumentada y una reducción en la carga de síntomas del cáncer en pacientes tratados con RC-1291 frente a pacientes que recibieron placebo. En particular, los pacientes con cáncer tratados con RC-1291 mostraron una reducción estadísticamente significativa en la escala de síntomas de náuseas del ASAS en relación con pacientes que recibieron placebo (diferencia global entre grupos de tratamiento = 1,46,  $p=0,0046$ ).

En un estudio cruzado separado, se trataron 16 pacientes con cáncer con RC-1291 o placebo tal como se describió anteriormente durante 3 días, se dejó un periodo de lavado de ~5 días y luego se les administró placebo o RC-1291 (el que no habían recibido en el periodo de 3 días inicial). 12 de 16 sujetos del grupo con placebo y 11 de los 16 sujetos del grupo con RC-1291 recibieron alguna forma de quimioterapia.

Se observó una diferencia global en la escala de síntomas de náuseas del ASAS entre los dos tratamientos: se observó disminución de las náuseas con el tratamiento con RC-1291 y se observó aumento de las náuseas con el tratamiento con placebo. La diferencia global entre tratamientos, 0,71, se aproximó a la significación estadística ( $p=0,0756$ ). Estos resultados demuestran que RC-1291 tiene un comienzo repentino de los efectos antináuseas que se producen en el plazo de 3 días.

En general, estos resultados demuestran que, a diferencia del péptido de grelina que se ha mostrado que es antiemético solamente cuando se administra por vía intracerebroventricular, los agonistas del receptor de grelina tales como RC-1291 muestran propiedades antieméticas cuando se administran de manera sistémica, por ejemplo, por vía oral.

Ejemplo 2

Un estudio farmacológico de la evaluación de la actividad antiemética de ipamorelina en el hurón

El fin de este estudio fue evaluar la respuesta antiemética de ipamorelina tras una única inyección intravenosa (bolo lento) en hurones tratados con cisplatino.

MÉTODOS Y DISEÑO EXPERIMENTAL

Se usaron 30 hurones macho (de 24 semanas de edad) en este experimento. Posteriormente a su llegada, se sometieron todos los animales a un examen físico general por un miembro calificado del personal de veterinaria para garantizar un estado de salud normal. Se dejó un periodo de aclimatación de al menos una semana entre la recepción de los animales y el inicio del tratamiento con el fin de acostumbrar a los animales al entorno del laboratorio.

Se alojaron los animales individualmente en jaulas de acero inoxidable con un piso de tipo barra equipadas con una válvula de suministro de agua automática. Se marcó claramente cada jaula con una tarjeta de jaula codificada por color indicando el proyecto, el grupo, los números de animales y el sexo. Se identificó cada animal de manera única con una etiqueta de oreja.

Se aleatorizaron los animales en los siguientes grupos:

Grupo/identificación	Nivel de dosis (mg/kg/dosis) <sup>a, b</sup>	Concentración de dosis (mg/ml)	Volumen de dosis (ml/kg/dosis) <sup>p</sup>	Números de machos
1/ Control de solución salina	0	0	5	101-103, 114 <sup>c</sup> , 105-107
2/ Grelina	0,25	0,05	5	201-205
3/ Ipamorelina	1,0	0,2	5	301-307

a Se administró cisplatino (10 mg/kg) como una única inyección intraperitoneal antes de la administración del artículo de prueba/referencia/control.

b Los animales recibieron dos inyecciones intravenosas separadas de artículo de prueba/referencia/control. La primera se administró inmediatamente tras la administración de cisplatino; la segunda se administró 30 minutos después.

c El animal n.º 104 se reemplazó por el animal n.º 114 antes del tratamiento debido a estados de salud general.

Preparación de formulaciones de dosis

Antes de la dosificación, se disolvieron las cantidades apropiadas de artículo de prueba en el vehículo para preparar una disolución madre de 4 mg/ml, y se añadieron dos equivalentes de ácido acético glacial cuando se formuló la disolución madre (4 mg/ml) y se ajustó el pH a  $7,5 \pm 0,2$  (si se requiere) mediante la adición de NaOH 1 N. Posteriormente, se esterilizó por filtración la disolución madre usando filtros de PVDF de 0,22 µm, se alicuotó para cada día de dosificación y se almacenó congelada (aprox. -20°C) en espera de su uso para la preparación de la



formulación de dosis.

5 Se prepararon las formulaciones de dosis de artículo de prueba cada día de la dosificación. Se descongeló la alícuota apropiada de la disolución madre de 4 mg/ml de artículo de prueba a temperatura ambiente. Entonces se diluyó una cantidad apropiada de disolución madre (4 mg/ml) con un volumen apropiado de vehículo (inyección de cloruro de sodio al 0,9%) para lograr la concentración final deseada.

Se prepararon las formulaciones de grelina cada día de dosificación. Se mezcló la cantidad requerida de artículo de referencia con el volumen apropiado de vehículo (inyección de cloruro de sodio al 0,9%) para lograr la concentración final deseada.

10 Se prepararon las formulaciones de cisplatino una vez para ambos días de dosificación. Se mezcló la cantidad requerida de cisplatino con el volumen apropiado de vehículo (inyección de cloruro de sodio al 0,9%) para lograr la concentración final deseada. Se almacenaron las formulaciones de cisplatino refrigeradas (2-8°C), protegidas de la luz en espera de su uso.

### Preparación de los animales de prueba

#### Administración

15 Se les privó de alimento a los hurones durante la noche antes de la dosificación durante un periodo aproximado de 16 horas.

Aproximadamente 15 minutos antes del inicio de la dosificación, todos los animales recibieron aproximadamente 50 g (la mitad de una lata) de alimento felino disponible comercialmente.

20 La dosificación se produjo en días consecutivos dosificándose cada día números aproximadamente iguales de animales de cada grupo. Inmediatamente tras una única inyección intraperitoneal de cisplatino, se administró el artículo de prueba/referencia/control mediante una inyección intravenosa lenta a través de la vena cefálica o safena. Treinta minutos después, se administró una segunda inyección intravenosa lenta del artículo de prueba/referencia/control mediante una inyección intravenosa lenta a través de la vena cefálica o safena. En cada ocasión, el volumen de dosis fue de 5 ml/kg (cisplatino así como artículo de prueba/referencia/control) y la dosis real administrada se basaba en el peso corporal práctico más reciente de cada animal.

25

#### Ensayo de respuesta antiemética

30 Tras la dosificación, se monitorizaron y observaron los hurones para detectar episodios de emesis durante un periodo aproximado de cuatro horas, que se subdividió en intervalos de 10 minutos. Se registró el tiempo antes del primer episodio de arcadas o vómitos (periodo latente), así como el número total de periodos de arcadas y vómitos, a lo largo de cada intervalo de 10 minutos, a través del periodo de observación global (4 horas tras la dosis).

35 Para los fines de este estudio, se definieron los episodios de emesis como contracciones abdominales rítmicas asociadas con la expulsión oral de material sólido o líquido del tubo digestivo (es decir, vómitos) o no asociadas con el paso de material (es decir, arcadas). Se consideró un episodio de arcadas y/o vómitos separado cuando un animal cambió de posición en la jaula o cuando el intervalo entre arcadas y/o vómitos excede un periodo aproximado de 5 segundos.

#### Métodos estadísticos

Se sometieron datos numéricos obtenidos de los animales al cálculo de medias de grupo y errores estándares de la media (EEM). Se realizaron las siguientes comparaciones estadísticas.

40 Se evaluó la respuesta antiemética usando la observación individual para: el periodo latente, el promedio de episodios de arcadas por intervalo de 10 minutos con presencia de arcadas, el promedio de episodios de vómitos por intervalo de 10 minutos con presencia de vómitos, la frecuencia total de episodios de arcadas durante el periodo de observación, la frecuencia total de episodios de vómitos durante el periodo de observación, el número total de intervalos de 10 minutos con presencia de arcadas y el número total de intervalos de 10 minutos con presencia de vómitos. Siempre que no hubiera episodio de arcadas o vómitos para el periodo de observación de animales completo, el periodo latente se fijó a 4 horas y el promedio de episodios de arcadas/vómitos por intervalo con presencia de arcadas/vómitos se fijó a cero. Cada uno de estos siete parámetros se sometió a la siguiente comparación estadística.

50 Se usó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis para comparar todos los grupos considerados. Si la prueba de Kruskal-Wallis era significativa ( $p \leq 0,05$ ), entonces se comparó el grupo control de solución salina con cada grupo tratado usando la prueba de Dunn.

### RESULTADOS

#### Mortalidad y signos clínicos

No hubo muertes y no se observaron signos clínicos en este estudio relacionados con la dosificación.

Respuesta antiemética

Los animales control de solución salina mostraron un promedio de 4,89 y 1,78 episodios de arcadas y vómitos durante el periodo de observación de 4 horas, respectivamente.

- 5 Los animales tratados con grelina mostraron un promedio de 7,00 y 1,60 episodios de arcadas y vómitos durante el periodo de observación de 4 horas, respectivamente. Ni el tiempo de comienzo ni los números arcadas o vómitos fueron estadísticamente diferentes de los animales control de solución salina.

- 10 Por el contrario, los animales tratados con ipamorelina mostraron un promedio de 1,14 y 0,75 episodios de arcadas y vómitos durante el periodo de observación de 4 horas, respectivamente. Los animales tratados con ipamorelina mostraron un retraso modesto, estadísticamente no significativo ( $p > 0,05$ ) en el tiempo de comienzo de la respuesta emética tras la administración de cisplatino. La reducción del 82% en el número de episodios de arcadas en comparación con los animales control de solución salina alcanzó la significación estadística ( $p < 0,05$ ). La reducción en los episodios de vómitos en relación con animales control de solución salina no pudo alcanzar la significación estadística ( $p > 0,05$ ).

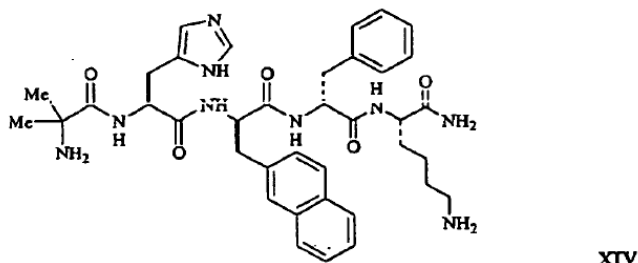
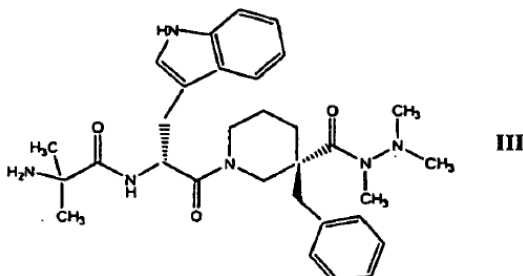
15 CONCLUSIÓN

En conclusión, ipamorelina administrada por vía intravenosa a hurones macho a 1,0 mg/kg/dosis disminuyó significativamente el número de episodios de arcadas en comparación con controles tratados con solución salina ( $p \leq 0,05$ ). El efecto de ipamorelina sobre el número decreciente de episodios de vómitos no alcanzó significación estadística frente a los animales del grupo control tratados con solución salina.

- 20 Grelina administrada por vía intravenosa a una dosis de 0,25 mg/kg/dosis (i.v.) no mostró una eficacia significativa en relación con los animales control.

## REIVINDICACIONES

1. Secretagogo de hormona de crecimiento para su uso para tratar a un sujeto que tiene o que corre el riesgo de desarrollar emesis, estando representado el secretagogo de hormona de crecimiento mediante la fórmula estructural III o XIV, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo



- 5
2. Secretagogo de hormona de crecimiento según la reivindicación 1 tal como se define mediante la fórmula estructural III o XIV, para su uso para tratar o prevenir la emesis en un sujeto o para el uso para tratar a un sujeto que tiene o que corre el riesgo de desarrollar emesis.
- 10 3. Secretagogo de hormona de crecimiento para el uso indicado en la reivindicación 1, para mejorar la puntuación del sistema de evaluación de síntomas de Anderson (ASAS) en un sujeto.
4. Secretagogo de hormona de crecimiento para el uso indicado en la reivindicación 1 tal como se define en la fórmula III, en una forma para administración oral para mejorar la puntuación del ASAS en un sujeto.
5. Secretagogo de hormona de crecimiento para el uso indicado en las reivindicaciones 2 ó 3, para el tratamiento de un sujeto que recibe quimioterapia.
- 15 6. Secretagogo de hormona de crecimiento para el uso indicado en las reivindicaciones 2 ó 3, en una dosificación de entre aproximadamente 25 mg/día - 150 mg/día.
7. Secretagogo de hormona de crecimiento para el uso indicado en la reivindicación 6, para su administración en una cantidad de entre aproximadamente 50 mg/día - 100 mg/día.
- 20 8. Secretagogo de hormona de crecimiento para el uso indicado en la reivindicación 7, para su administración a una cantidad de aproximadamente 50 mg/día.
9. Composición farmacéutica que comprende un secretagogo de hormona de crecimiento según se define en la reivindicación 1, uno o más agentes antieméticos adicionales y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 25 10. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, que comprende entre aproximadamente 10 mg y 150 mg, opcionalmente entre aproximadamente 10 mg y 100 mg, particularmente entre aproximadamente 10 mg y 50 mg, preferiblemente entre aproximadamente 10 mg y 25 mg y de manera particularmente preferible entre aproximadamente 10 mg y 15 mg del secretagogo de hormona de crecimiento de fórmula III.
- 30 11. Secretagogo de hormona de crecimiento para el uso indicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10, en una forma para administración oral o intravenosa.