

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 409 830**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4045 (2006.01)

A61K 31/4035 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

A61K 31/27 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.07.2006 E 06754706 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 1915147**

54 Título: **Uso de mGlu5 (esp. Afq056) en GI (esp. Gerd)**

30 Prioridad:

12.07.2005 GB 0514296

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

28.06.2013

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**ROUZADE-DOMINGUEZ, MARIE-LAURE;
PFANNKUCHE, HANS-JÜRGEN y
GASPARINI, FABRIZIO**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 409 830 T3

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

DESCRIPCIÓN

Uso de mGlu5 (esp. Afq056) en GI (esp. Gerd)

5 La presente invención se relaciona con nuevos usos farmacéuticos de los compuestos que actúan como antagonistas de los receptores metabotrópicos del glutamato de tipo-5 ("antagonistas de mGluR5 "). Los usos farmacéuticos incluyen el tratamiento, la prevención y/o el retraso de la progresión de enfermedad de reflujo gastro-esofágico.

10 WO 03/047581 revela los antagonistas de mGluR5 y su uso como productos farmacéuticos, especialmente en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso. WO 05/044265, WO 05/044266, WO 05/044267 revelan los antagonistas de mGluR5 y su uso como productos farmacéuticos, especialmente en el tratamiento o prevención de la enfermedad de reflujo gastro-esofágico (GERD).

El medicamento conocido tiene algunos inconvenientes en términos de eficacia limitada, tolerabilidad, conveniencia, y seguridad.

15 Se ha encontrado sorprendentemente que el compuesto éster metílico del ácido (-)-(3aR,4S,7aR)-4-hidroxi-4-m-toliletinil-octahidro- indol-1- carboxílico es altamente efectivo en el tratamiento, la prevención y/o el retraso de la progresión de trastornos del tracto gastro-intestinal y urinario.

20 La Enfermedad de Reflujo Gastro-Esofágico (GERD) resulta del flujo regresivo de contenidos gástricos en el esófago. Es la enfermedad más común en el tracto gastro-intestinal superior; su característica cardinal y síntoma se conoce comúnmente como "ardor de estómago". Un principal factor considerado para la GERD es una incompetencia del Esfínter Esofágico Inferior que se abre transitoriamente y permite en paso del material (por ejemplo comida, fluido ácido o bilis), desde el estómago hacia el esófago. Este evento motor denominado Relajación del Esfínter Esofágico Inferior Transitoria (TLESR) ocurre más frecuentemente en pacientes que sufren de GERD que en los sujetos sanos y ocurre más frecuentemente en niños con regurgitación. Las terapias estándar actuales en objetivo de GERD en la supresión de la secreción de ácido gástrico o incremento de la motilidad gastrointestinal para limitar la exposición del esófago a contenidos gástricos ácidos. La exposición frecuente de la mucosa del esófago al ácido puede desencadenar dolor (a menudo percibido como ardor de estómago) y conduce a erosiones. También puede conducir a trastornos extra-esofágicos tales como asma, tos y laringitis. Hasta la fecha, no existe un tratamiento disponible que reduce la aparición de TLESRs y, con ello, los síntomas asociados con GERD o regurgitación en niños.

30 Dolor y/o Malestar por lo general se asocia con FGIDs, trastornos de las vías urinarias y el íleo post-operatorio; no es solo un síntoma de GERD. Los pacientes que sufren de Síndrome del Intestino Irritable (IBS), dispepsia, enfermedades del tracto biliar, páncreas, vejiga urinaria y condiciones postoperatorias reportan dolor y malestar. La hipersensibilidad visceral se ha descubierto como un fenómeno clave en muchos pacientes que sufren de condiciones como IBS, dispepsia, GERD, ardor de estómago funcional y otras condiciones enumeradas anteriormente. Hasta la fecha, no existe medicación disponible que trata específicamente hipersensibilidad visceral y, con ello, reduce los síntomas de dolor/malestar en pacientes que sufren de GERD, ardor de estómago funcional, IBS, dispepsia, enfermedades del tracto biliar, páncreas, vejiga urinaria y condiciones post-operatorias. Dolor, como se utiliza en esta especificación, incluye dolor visceral y/o malestar visceral.

En consecuencia, la presente invención provee el uso del compuesto para el tratamiento de GERD.

En consecuencia, la presente invención provee el uso del compuesto para la prevención de GERD.

40 En consecuencia, la presente invención provee el uso del compuesto para el retraso de la progresión de GERD.

Otro aspecto de la invención se relaciona con el uso del compuesto para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de GERD.

Otro aspecto de la invención se relaciona con una composición Farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para el tratamiento, la prevención y / o el retraso de la progresión de GERD

45 Para la indicación mencionada anteriormente (el trastorno de la condición) la dosificación apropiada variará dependiendo de, por ejemplo, el compuesto empleado, el huésped, el modo de administración y la naturaleza y severidad de la condición que se trata. Sin embargo, en general, se indica que resultados satisfactorios en animales se obtienen a una dosificación diaria de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, por ejemplo 1 mg/kg. En mamíferos más grandes, por ejemplo humanos, una dosificación diaria indicada está en el rango de

aproximadamente 0.1 a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 400 mg, más preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg del compuesto administrada convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día.

5 Para utilizar de acuerdo con la invención, el compuesto se puede administrar como agente activo único o en combinación con otros agentes activos, de cualquier manera habitual, *por ejemplo* por vía oral, por ejemplo en la forma de comprimidos o cápsulas, o por vía parenteral, por ejemplo en la forma de suspensiones o soluciones de inyección.

10 Por otra parte, la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende el compuesto en asociación con al menos un diluyente o portador farmacéutico para utilizar en el tratamiento de GERD. Tales composiciones se pueden fabricar de manera convencional. Las formas de dosificación unitaria pueden contener, por ejemplo, de aproximadamente 2.5 a aproximadamente 25 mg del compuesto de fórmula (I).

La presente invención también provee el uso del compuesto para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la condición/enfermedad indicada anteriormente.

15 La eficacia de los compuestos se puede demostrar por un número de modelos/pruebas bien establecidas, incluyendo pero no limitando a un modelo GERD en perros, un modelo de tono gástrico en ayunas y acomodación gástrica a la comida de los perros.

Modelo GERD en perros:

20 Los perros Beagle se acondicionan con una esofagostomía crónica para permitir el paso de un catéter manométrico y una sonda de pH a lo largo del esófago y del estómago. Después de registrar las presiones basales del Esfínter Esofágico Inferior y el estómago, uno del novedoso compuesto de fórmula (I) descrito en WO 03/047581 A1 se administra a dosis de 0.03, 0.1, 0.3 y 1 mg/kg i.v.. La Relajación del Esfínter Esofágico Inferior Transitoria (TLESRs) y el reflujo ácido se inducen, mediante la infusión de una comida acidificada seguido por la distensión del estómago utilizando una bomba peristáltica que infunde aire a 40 ml/min, de acuerdo con una modificación de Stakeberg, J. and Lehmann, A. Neurogastroenterol. Mot. (1999) 11: 125-132. Los compuestos seleccionados de fórmula (I) reducen la dosis-dependiente de la frecuencia de TLESRs y TLESRs asociadas con reflujo ácido. La magnitud de inhibición obtenida para TLESRs según se compara con el vehículo control fue 37 % (4.0 ± 0.5 , $n = 6$ contra el vehículo control 6.4 ± 0.6 , $n = 10$, $P < 0.05$) y 62 % (2.4 ± 0.2 , $n = 5$ contra el vehículo control 6.4 ± 0.6 , $n = 10$, $P < 0.01$) a dosis de 0.3 y 1 mg/kg i.v., respectivamente. Para TLESRs con reflujo ácido la magnitud de inhibición según se compara con el vehículo control fue 85 % (0.3 ± 0.2 , $n = 6$ contra el vehículo control 2.1 ± 0.3 , $n = 10$, $P < 0.05$) y 70 % (0.6 ± 0.4 , $n = 5$ contra el vehículo control 2.1 ± 0.3 , $n = 10$, $P > 0.05$) a dosis de 0.3 y 1 mg/kg i.v., respectivamente

Modelo de tono gástrico en ayunas y acomodación gástrica a la comida de los perros:

35 Los perros Beagle se acondicionan con una esofagostomía crónica para permitir el paso de un balón (10 cm de largo, volumen max. 950 ml) en el estómago. Aprox. 200 ml de aire se infunden lentamente para desplegar el balón, el catéter se retrae para posicionar adecuadamente el balón en el estómago próximo. Después de la deflación del balón, el perro se deja en reposo, durante 30 min para permitir al estómago regresar al volumen de ayuno. A continuación, el balón se conecta a un dispositivo de baróstato que controla tanto la presión como el volumen del balón. Se determina la presión de distensión mínima (MDP) y luego la presión del balón se ajusta a $MDP + 2$ mm de Hg, durante 60 min. Posteriormente, la presión se reduce a 0 mm de Hg mientras que una comida nutritiva líquida (20 ml/kg de peso corporal) se infunde por vía intragástrica a una velocidad de 100 ml/min. El balón se vuelve a inflar a una presión de $MDP + 2$ mm de Hg, durante 60 min mientras que se produce la acomodación gástrica inducida por la comida. El compuesto de fórmula (I) a una dosis de 3 mg/kg o su vehículo se administra por vía oral 10 min después de la primera distensión del balón en la condición de ayuno. El volumen gástrico en ayuno basal antes de administrar se ajustó a 100 %. El volumen gástrico en ayunas se promedia cada 10 min (de 0 a 50 min) después de que la administración del vehículo ascendió a 85 %, 81 %, 79 %, 69 % y 68 %, respectivamente. En comparación, un compuesto seleccionado de fórmula (I) incrementó el volumen en ayunas; los volúmenes promediados (de 0 a 50 min) ascendió a 97 %, 97 %, 159 %, 188 % y 197 %, respectivamente. El ANOVA unidireccional de medidas repetidas reveló que el volumen gástrico disminuyó de manera significativa después de la administración del vehículo ($n = 5$, $P < 0.01$), sin embargo, se incrementó de manera significativa después de la administración del compuesto seleccionado de Fórmula (I) ($n = 5$, $P < 0.01$). Después de la administración de la comida, los volúmenes gástricos se incrementaron de manera significativa a 427 % ($P < 0.05$) y 338 % ($P < 0.05$) de volumen gástrico basal con el vehículo y el compuesto seleccionado de fórmula (I), respectivamente. Los resultados de este estudio muestran que el compuesto seleccionado de fórmula (I) relaja el estómago en ayunas (antes de la ingesta de la comida) sin afectar la acomodación gástrica como consecuencia de la ingesta de la comida. En conclusión, el compuesto seleccionado de fórmula (I) debe ser útil para el tratamiento de síntomas dispépticos en pacientes que sufren de Dispepsia Funcional, GERD, ardor de estómago Funcional e IBS.

REIVINDICACIONES

1. El uso del éster metílico del ácido (-)-(3aR, 4S, 7aR)-4-hidroxi-4-m-toliletinil- octahidro-indol-1- carboxílico, para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento, la prevención y/o retraso de la progresión de la enfermedad de reflujo gástrico-esofágico.
- 5 2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica para el tratamiento, la prevención y/o retraso de la progresión de la enfermedad de reflujo gástrico-esofágico, además comprende al menos un diluyente o portador farmacéutico en una forma de dosificación unitaria que contiene de 2.5 mg a 25 mg de éster metílico del ácido (-)-(3aR, 4S, 7aR)-4-hidroxi-4-m-toliletinil-octahidro-indol- 1- carboxílico.