

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 432 618**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4178 (2006.01) **A61K 31/7088** (2006.01)
A61P 1/08 (2006.01) **A61K 38/00** (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01) **A61K 39/395** (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01) **A61K 48/00** (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01)
A61K 31/4747 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2009 E 09305464 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2013 EP 2253316**

54 Título: **Antagonistas del receptor 5-HT3 de serotonina para usar en el tratamiento o prevención de una patología del oído interno con déficit vestibular**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.12.2013

73 Titular/es:

INSERM (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET DE LA RECHERCHE MEDICALE) (100.0%)
101, rue de Tolbiac
75013 Paris, FR

72 Inventor/es:

CHABBERT, CHRISTIAN y
VENAIL, FRÉDÉRIC

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 432 618 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

Antagonistas del receptor 5-HT3 de serotonina para usar en el tratamiento o prevención de una patología del oído interno con déficit vestibular

CAMPO DE LA INVENCION:

- 5 La invención se relaciona con un antagonista del receptor 5-HT3 de serotonina de la Fórmula (I) u ondansetrón para usar en el tratamiento o prevención de una patología del oído interno con déficit vestibular, como se define en la presente reivindicación 1.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION:

10 El déficit vestibular (oído interno) puede causar mareo, vértigo, desequilibrio, cambios en la audición, náusea, fatiga, ansiedad, dificultad para concentrarse, y otros síntomas, con efectos potencialmente devastadores en el funcionamiento diario de una persona, la capacidad de trabajar, las relaciones con la familia y amigos, y la calidad de vida.

15 Por ejemplo, la neuritis vestibular es la primera causa de hospitalización para los vértigos no neurológicos. Debido a que su etiología es ampliamente desconocida, los estudios epidemiológicos son variables dependiendo de la fuente (se cree que su incidencia es entre 3.5 y 50 nuevos casos por 100000 personas / por año). En el pasado, una inflamación del nervio vestibular o isquemia laberíntica se propuso como la causa de la neuritis vestibular. Actualmente, se ve favorecida una causa viral. Una reactivación del virus del herpes simplex tipo 1 explicaría la repetición de la crisis de vértigo bajo una situación tal.

20 El déficit vestibular puede estar involucrado también en la mayoría de las caídas en los ancianos y su prevención se convirtió en una prioridad. De hecho, la caída en los ancianos representa más de 1% del presupuesto total del seguro médico en Francia (INSEE 1990). Esta afecta en Francia el 30% de las personas por encima de 65 y el 50% por encima de 80. La caída en los ancianos está involucrada en 2/3 de las muertes provocadas por accidente por encima de 65, y se multiplica por 4 el riesgo de muerte en el año siguiente.

25 Los tratamientos actuales de déficit vestibular se centran principalmente en la reducción de la crisis de vértigo usando fármacos vestibulopléjicos, limitando al mismo tiempo las reacciones neurovegetativas por el uso de fármacos anti-eméticos. Los corticosteroides y fármacos antivirales son la única medicación que trata de limitar la propagación del daño vestibular en caso de neuritis vestibular (que se supone que es debido a infecciones bacterianas o virus). Su efecto sigue siendo objeto de debate en relación con la falta de etiología en la mayoría del déficit vestibular.

30 Por ejemplo, la recuperación después de la neuritis vestibular es usualmente incompleta. En un estudio de 60 pacientes, la paresia del canal semicircular horizontal se encuentra en aproximadamente el 90% un mes después de la aparición de los síntomas, y en 80% después de seis meses; y las respuestas calóricas normalizadas en sólo 42%. Sobre la base de la incidencia de esta condición, un déficit dinámico unilateral sustancial y permanente del reflejo vestíbulo-ocular, que no puede ser compensado por otros mecanismos, se desarrolla en aproximadamente 4000 personas por año en los Estados Unidos. Este déficit conduce a problemas de visión y el desequilibrio postural durante la marcha y, especialmente, durante el movimiento de la cabeza hacia el oído afectado.

Los documentos de la técnica anterior citados más abajo describen el ondansetrón para el tratamiento sintomático de las patologías del oído interno con déficit vestibular.

45 Jellish W S y otros: Ondansetron versus droperidol or placebo when given prophylactically for the prevention of postoperative nausea and vomiting in pacientes undergoing middle ear procedures, Journal of Clinical Anesthesia 1997, vol. 9, núm. 6, 451-456

50 Rice G P y otros: Ondansetron for intractable vertigo complicating acute brainstem disorders, Lancet 1995, vol. 345, núm. 8958, 1182-1183

Mendelcorn Jeff y otros: A preliminary study of the efficacy of ondansetron in the treatment of ataxia, poor balance and incoordination from brain surgery, Brain Injury 2004, vol. 18, núm. 10, 1025-1039

55 Brookes G B y otros: The pharmacological treatment of Ménière's disease, Clinical Otolaryngology 1996, vol. 21, núm.1, 3-11, describe el ondansetrón para el tratamiento de la emesis en la enfermedad de Ménière después de la cirugía destructiva.

US6063802 puede tomarse como la técnica anterior más cercana. Esta describe el ondasetrón para el tratamiento de la emesis inducida por el trastorno vestibular, tal como la enfermedad de Ménière.

- 5 En consecuencia, la oportunidad de desarrollar una terapia protectora o de reparación para rescatar de manera eficiente la función vestibular representa un aspecto relevante.

RESUMEN DE LA INVENCION

10 La invención se relaciona con un antagonista del receptor 5-HT₃ de serotonina de la Fórmula (I) u ondansetrón para usar en el tratamiento y/o la prevención de una patología del oído interno con un déficit vestibular como se define en la presente reivindicación 1.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

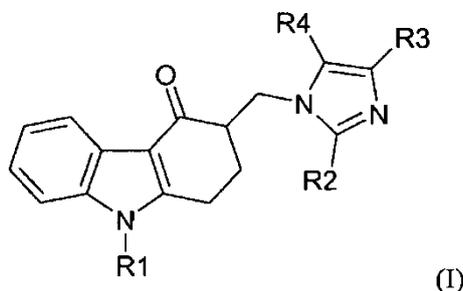
15 Una investigación clínica reciente llevada a cabo por los inventores demostró un efecto restaurador adecuado de un antagonista del receptor 5-HT₃ de serotonina (es decir, 1,2,3,9-tetrahidro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-4H-carbazol-4-ona, también conocido como ondansetrón) en los impedimentos vestibulares que acompañan a la neuritis vestibular. Este antagonista del receptor 5-HT₃ de serotonina reduce eficientemente el déficit vestibular encontrado bajo tal patología del oído interno. Este resultado es relevante ya que constituye la primera demostración de que una terapia farmacológica enfocada en la restauración de la función vestibular, puede llevar a una solución concreta para rescatar la función vestibular después de impedimentos vestibulares. Además ofrece una oportunidad única para desarrollar la primera terapia curativa contra el déficit vestibular.

20 Por lo tanto, la presente invención proporciona composiciones (tales como composiciones farmacéuticas) que comprende un compuesto de la Fórmula (I) u ondansetrón para usar en el tratamiento o prevención de una patología del oído interno con déficit vestibular como se define en la presente reivindicación 1.

25 Como se usa en la presente, el término "déficit vestibular" se refiere a una afección caracterizada por mareo, trastornos visuales y deterioro del equilibrio acompañada de la expresión neurovegetativa como náuseas y vómitos. El déficit vestibular pudiera resultar de diversos daños o disfunción del oído interno, entre ellos los síndromes agudos y crónicos. Los ejemplos de patologías del oído interno con déficit vestibular que se contemplan por la invención incluyen neuritis vestibular, enfermedad de Ménière, hidrops endolinfático, fístula perilinfática, hemorragia laberíntica, infección laberíntica crónica o aguda, laberinto seroso, barotraumatismo, enfermedad del oído interno autoinmune, enfermedad de Ménière crónica, presbivestibulia, alteraciones vestibulares tóxicas.

30 De acuerdo con un primer aspecto, la invención se relaciona con un antagonista del receptor 5-HT₃ de serotonina de la Fórmula (I) u ondansetrón para usar en el tratamiento o prevención de una patología del oído interno con un déficit vestibular como se define en la presente reivindicación 1.

35 De acuerdo con una modalidad particular, el antagonista del receptor 5-HT₃ de serotonina para el uso de acuerdo con la invención puede ser un compuesto de la Fórmula (I):



40 en donde R1 representa un grupo C₃₋₇ cicloalquil-(C₁₋₄) alquilo o un grupo C₃₋₁₀ alquinilo; y uno de los grupos representados por R2, R3 y R4 es un átomo de hidrógeno o un grupo C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo o fenil-(C₁₋₃) alquilo y cada uno de los otros dos grupos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, representa un átomo de hidrógeno o un grupo C₁₋₆ alquilo; y solvatos (por ejemplo, hidratos) y sales fisiológicamente aceptables de estos.

Los compuestos de la Fórmula (I) se describieron en la patente europea núm.19156 y en la patente de Estados Unidos núm. 4,695,578.

5 Cuando el grupo R1 en la Fórmula general (I) representa un grupo C₃₋₇cicloalquil-(C₁₋₄) alquilo, la porción C₃₋₇ cicloalquilo puede ser, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; y la porción C₁₋₄ alquilo puede ser un grupo metilo, etilo, propilo, prop-2-ilo o butilo. El grupo R1 puede representar por lo tanto, por ejemplo un grupo ciclopropilmetilo, ciclopentilpropilo o cicloheptilmetilo. Cuando el anillo cicloalquilo contiene 5, 6 o 7 átomos de carbono este puede contener opcionalmente uno o dos enlaces dobles. Los ejemplos de tales grupos incluyen los grupos ciclohexenilo y ciclohexadienilo.

10 Cuando R1 representa un grupo C₃₋₁₀ alquinilo, este puede ser, por ejemplo, un grupo 2-propinilo o 2-octinilo. Se entenderá que cuando R representa un grupo C₃₋₁₀ alquinilo, el enlace triple puede no estar adyacente al átomo de nitrógeno.

15 Con referencia a los grupos representados por R2, R3 y R4 en la Fórmula general (I), un grupo alquilo puede ser un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, o prop-2-ilo; un grupo alquenilo puede ser, por ejemplo, un grupo propenilo; un grupo fenil-(C₁₋₃) alquilo puede ser, por ejemplo, un grupo bencilo, fenetilo o 3-fenilpropilo; y un grupo cicloalquilo puede ser, por ejemplo, un grupo ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

20 Se apreciará que el átomo de carbono en la posición 3 del anillo de tetrahidrocarbazolona es asimétrico y puede existir en la configuración R-o S-. Además, se apreciará que dependiendo de la naturaleza de los grupos R1, R2, R3 y R4, los centros de isomerismo pueden ocurrir en cualquier lugar en la molécula.

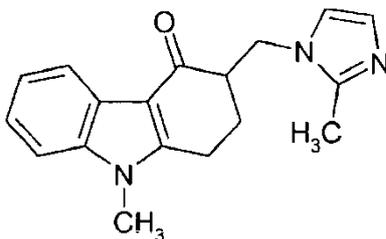
25 En una modalidad preferida, la invención abarca el uso de los isómeros R(+) ópticamente puros de los compuestos de la Fórmula (I).

Las sales fisiológicamente aceptables adecuadas de los compuestos de la Fórmula general (I) incluyen las sales de adición ácidas formadas con ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo, hidrocloruros, hidrobromuros, sulfatos, fosfatos, citratos, fumaratos y maleatos. Los solvatos pueden ser, por ejemplo, hidratos.

30 Una clase preferida de los compuestos representados por la Fórmula general (I) es aquella en donde uno de los grupos representado por R2, R3 y R4 representa un grupo C₁₋₃ alquilo o C₃₋₆ alquenilo y cada uno de los otros dos grupos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, representa un átomo de hidrógeno o un grupo C₁₋₃ alquilo. Cuando R2 representa un átomo de hidrógeno, R3 y/o R4 preferentemente representan un grupo C₁₋₃ alquilo. Cuando R2 representa a grupo C₁₋₃ alquilo R3 y R4 ambos preferentemente representan átomos de hidrógeno.

35 Los compuestos preferidos de la Fórmula (I) pueden ser 1,2,3,9-tetrahidro-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-9-(prop-2-enil)-4H-carbazol-4-ona; 9-ciclopentil-1,2,3,9-tetrahidro-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-4H-carbazol-4-ona; y 1,2,3,9-tetrahidro-3-[2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-9-(prop-2-il)-4H-carbazol-4-ona y sus solvatos y sales fisiológicamente aceptables.

40 Un antagonista de 5-HT₃ de serotonina particularmente adecuado para el uso de acuerdo con la invención es Ondansetron®, que es el nombre aprobado para 1,2,3,9-tetrahidro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-4H-carbazol-4-ona el cual se puede representar por la fórmula:



45 y solvatos y sales fisiológicamente aceptables (por ejemplo hidratos) de estos.

50 Otro objeto de la invención se relaciona con un antagonista del receptor 5-HT₃ de serotonina de la Fórmula (I) u ondansetrón para usar en el tratamiento o prevención de una patología del oído interno con déficit vestibular como se define en la reivindicación 1 en un sujeto que lo necesita.

Como se usa en la presente, el término "sujeto" denota un mamífero, tal como un roedor, un felino, un canino, y un primate. Preferentemente, un sujeto de acuerdo con la invención es un humano.

55 Un antagonista del receptor 5-HT₃ de serotonina de la Fórmula (I) u ondansetrón puede administrarse en forma de una composición farmacéutica, como se define más abajo.

Preferentemente, dicho antagonista o inhibidor se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz.

5 Por una "cantidad terapéuticamente eficaz" se entiende una cantidad suficiente del antagonista del receptor 5-HT₃ de serotonina de la Fórmula (I) u ondansetrón para tratar o prevenir una patología del oído interno con déficit vestibular un una relación razonable de riesgo/beneficio aplicable a cualquier tratamiento médico.

10 Se entenderá que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención serán decididos por el médico que lo atiende dentro del alcance del criterio médico. El nivel de dosis específica terapéuticamente eficaz para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración, y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; 15 los fármacos usados en combinación o coincidencia con el polipéptido específico empleado, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. Por ejemplo, es correcto para los expertos en la técnica comenzar con dosis del compuesto a niveles inferiores que aquellos requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado e incrementar gradualmente la dosificación hasta que se logre el efecto deseado. Sin embargo, la dosis diaria de los productos puede variar a lo largo de un amplio intervalo de 0,01 a 1.000 mg por adulto por día. Preferentemente, las composiciones contienen 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 250 y 500 mg del ingrediente 20 activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se va a tratar. Un medicamento típicamente contiene de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo, preferentemente de 1 mg a aproximadamente 100 mg del ingrediente activo. Una cantidad eficaz de un fármaco se administra comúnmente a un nivel de dosificación de 0.0002 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día, especialmente de aproximadamente 0.001 mg/kg a 7 mg/kg de peso corporal por día.

25 El antagonista del receptor 5-HT₃ de serotonina de la Fórmula (I) u ondansetrón puede combinarse con excipientes farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente matrices de liberación sostenida, tales como polímeros biodegradables, para formar composiciones terapéuticas.

30 El término "farmacéuticamente" o "farmacéuticamente aceptable" se refiere a composiciones y entidades moleculares que no producen una reacción adversa, alérgica u otra reacción inapropiada cuando se administran a un mamífero, especialmente un humano, de manera adecuada. Un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable se refiere a una carga líquida, semisólida o sólida no tóxica, diluyente, material de encapsulación o auxiliar de formulación de cualquier tipo.

35 En las composiciones farmacéuticas de la presente invención, el principio activo, solo o en combinación con otro principio activo, puede administrarse en una forma de administración unitaria, como una mezcla con soportes farmacéuticos convencionales, a animales y seres humanos. Las formas de administración unitaria adecuadas comprenden formas de la vía oral tales como tabletas, cápsulas de gel, polvos, gránulos y suspensiones o 40 soluciones orales, formas de administración sublingual y bucal, formas de administración en aerosoles, implantes, subcutánea, transdérmica, tópica, intraperitoneal, intramuscular, intravenosa, subdérmica, transdérmica, intratecal e intranasal y formas de administración rectal.

45 Preferentemente, las composiciones farmacéuticas contienen vehículos que son farmacéuticamente aceptables para una formulación que se puede inyectar. Estos pueden estar en soluciones salinas estériles, isotónicas particulares (fosfato monosódico o disódico, cloruro de sodio, potasio, calcio o magnesio y similares o mezclas de estas sales), o composiciones secas, especialmente liofilizadas las que tras la adición, dependiendo del caso, de agua o solución salina fisiológica esterilizada, permite la constitución de soluciones inyectables.

50 Las formas farmacéuticas adecuadas para el uso inyectable incluyen las dispersiones o soluciones acuosas estériles, formulaciones que incluyen aceite de sésamo, aceite de cacahuete o propilenglicol acuoso; y polvos estériles para la preparación extemporánea de dispersiones o soluciones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y fluida hasta el punto que sea fácilmente inyectable. Debería ser estable bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento y debería preservarse contra la acción de contaminación de los 55 microorganismos, tales como bacterias y hongos.

Las soluciones que comprenden los compuestos de la invención como una base libre o sales farmacológicamente aceptables pueden prepararse en agua adecuadamente mezcladas con un surfactante, tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones se pueden preparar además en glicerina, polietilenglicoles líquidos y mezclas 60 de estos y en aceites. Bajo condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

Los antagonistas del receptor 5-HT₃ de serotonina de la Fórmula (I) u ondansetrón de la invención pueden formularse en una composición en una forma de sal o neutra. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las 65 sales de adición ácidas (formadas con los grupos amino libres de la proteína) y que se forman con ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácidos clorhídrico o fosfórico, o ácidos orgánicos tales como acético, tartárico

oxálico, mandélico, y similares. Las sales con los grupos carboxilo libres se pueden derivar además de bases inorgánicas, tales como, por ejemplo, hidróxidos de sodio potasio, amonio, calcio, o férrico, y bases orgánicas tales como isopropilamina, trimetilamina, histidina, procaína y similares.

5 El portador puede ser además un solvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido, y similares), mezclas adecuadas de éstos, y aceites vegetales. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, por el uso de un recubrimiento, tal como la lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión, y por el uso de surfactantes. La prevención de la acción de microorganismos puede proporcionarse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos se preferirá incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro sódico. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede proporcionarse por el uso en las composiciones de agentes absorción retardada, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

15 Las soluciones inyectables estériles se preparan al incorporar los ingredientes activos en la cantidad requerida en el solvente adecuado con varios de los otros ingredientes enumerados anteriormente, como se requieran, seguido por la esterilización filtrada. Generalmente, las dispersiones se preparan mediante la incorporación de varios ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son las técnicas de secado al vacío y liofilización que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado de una solución estéril previamente filtrada de este

25 Después de la formulación, las soluciones se administrarán de una manera compatible con la formulación de dosificación en cantidades tales que sean terapéuticamente eficaces. Las formulaciones se administran fácilmente en una variedad de formas de dosificación, tal como el tipo de soluciones inyectables descritas anteriormente, pero también pueden emplearse las cápsulas de liberación del fármaco y similares.

30 Para la administración parenteral en una solución acuosa, por ejemplo, la solución debe estar adecuadamente tamponada si es necesario y el diluyente líquido se hace primero isotónico con solución salina o glucosa suficiente. Estas soluciones acuosas particulares son especialmente adecuadas para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. A este respecto, los medios acuosos estériles que pueden emplearse serán conocidos por los expertos en la técnica a la luz de la presente descripción. Por ejemplo, una dosificación puede disolverse en 1 ml de solución de NaCl isotónica y se añade a 1000 ml de fluido de hipodermoclasia o se inyecta en el sitio propuesto de infusión. Algunas variaciones en la dosificación ocurrirán necesariamente dependiendo de la condición del sujeto que se va a tratar. La persona responsable de la administración determinará en cualquier caso la dosis adecuada para el sujeto individual.

40 El antagonista del receptor 5-HT₃ de serotonina de la Fórmula (I) u ondansetrón de la invención puede formularse dentro de una mezcla terapéutica para comprender aproximadamente 0.0001 a 1.0 miligramos, o aproximadamente 0.001 a 0.1 miligramos, o aproximadamente 0.1 a 1.0 o incluso aproximadamente 10 miligramos por dosis más o menos. Pueden administrarse además múltiples dosis.

45 Además de los compuestos de la invención formulados para la administración parenteral, tal como la inyección intravenosa o intramuscular, otras formas farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, tabletas u otros sólidos para la administración oral; formulaciones liposomales; cápsulas de liberación en el tiempo; y cualquier otra forma usada actualmente.

50 En una modalidad particular, el antagonista del receptor 5-HT₃ de serotonina de la Fórmula (I) u ondansetrón se administra directamente en el oído interno a través de la membrana timpánica. Este modo de administración puede preferirse para introducir un efecto directo y a largo plazo en el vestíbulo. En consecuencia, en una modalidad preferida, los antagonistas del receptor 5-HT₃ de serotonina de la Fórmula (I) u ondansetrón se administran en una formulación de gel para permitir una liberación a largo plazo de dicho antagonista o inhibidor en el oído interno.

55 La invención se ilustrará adicionalmente por las siguientes figuras y ejemplos.

FIGURAS:

60 Figura 1: Ilustración de los efectos clínicos del ondansetrón versus Metoclopramida en una muestra de 20 pacientes. La ilustración de los efectos clínicos de cinco días de tratamiento con ondansetrón (8 mg/día, n=10) versus Metoclopramida (30 mg/día, n=10) en una muestra de 20 pacientes. Las dos moléculas se administraron junto con fármacos vestibulopléjicos, corticosteroides y antivirales, en pacientes que presentan una sospecha de neuritis vestibular. La nistagmografía vestibular se usó 48h y 1 mes después del tratamiento (5 días duración) para evaluar la evolución del déficit vestibular (A). En las primeras pruebas calóricas, el déficit vestibular fue menos pronunciado (56,53% versus 84,38%, p=0,03) en pacientes

tratados con ondansetrón versus metoclopramida. Después de un mes, la diferencia no fue significativa ya en nuestra muestra (43,0% ondansetrón versus 63,4% metoclopramida, $p=0,07$). El tiempo de los primeros pasos (B) y la duración de hospitalización (C) también se redujeron significativamente en pacientes administrados con ondansetrón.

5 **EJEMPLOS:**

Los siguientes ejemplos describen algunos de los modos preferidos de hacer y poner en práctica la presente invención. Además, a menos que la descripción de un Ejemplo se presente en el tiempo pasado, el texto, al igual que el resto de la descripción, no pretende sugerir que los experimentos se llevaron a cabo en realidad o los datos se obtuvieron realmente.

10 **Ejemplo 1: Reducción de déficit vestibular seguido de neuritis aguda vestibular por ondansetrón**

Métodos: Se llevó a cabo un estudio clínico realizado por los inventores en el Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Montpellier. Se realizaron pruebas clínicas aleatorias en 20 pacientes. Los pacientes se seleccionaron bajo la sospecha de neuritis vestibular comenzada menos de 24 horas antes de la hospitalización. Todos los pacientes fueron administrados con metilprednisolona y valaciclovir, y con 5 días de tratamiento con Metoclopramida (30 mg/día, $n=10$) o con ondansetrón (8 mg/día, $n=10$). La evaluación funcional se basó en una prueba temprana de VNG (nistagmografía vestibular) (realizada 24 a 48 horas después de comenzar el déficit vestibular) y una VNG en 1 mes. La duración de la hospitalización y la fecha de los primeros pasos se registraron además.

Resultados: Con respecto a la VNG temprana, el déficit vestibular fue menos pronunciado en pacientes administrados con ondansetrón (56,53% versus 84,38%, $p=0,03$). En 1 mes, el déficit vestibular no se diferenció en los dos grupos de pacientes (43% O versus 63,4% M, $p=0,07$). La duración de la hospitalización se redujo significativamente en el grupo de ondansetrón (2,88 versus 4,5 días, $p=0,03$). Además, el tiempo de los primeros pasos se acortó significativamente (1,25 versus 2,25 días, $p=0,001$).

Este estudio clínico demostró que el ondansetrón muestra efecto significativo en la reducción del déficit vestibular después de la neuritis vestibular aguda en humanos (Fig. 1A). Las investigaciones clínicas de la función vestibular usando la prueba calórica sugiere una protección directa o efecto restaurador en los endórganos vestibulares periféricos. Ese efecto farmacológico no interfiere con la compensación central a largo plazo. Su consecuencia es un alivio significativo del mareo y una reducción de la duración de la hospitalización (Fig. 1B-C). Estas observaciones clínicas indican que el ondansetrón y sus derivados pueden ser útiles en el mantenimiento y la restauración de la inervación dentro del vestíbulo.

Ejemplo 2: Las dianas celulares del antagonista de 5-HT₃ de serotoninas se expresa en los endórganos vestibulares

El supuesto efecto directo de los antagonistas del receptor 5-HT₃ de serotonina en el vestíbulo se soporta en reportes previos que los receptores de serotonina se expresan en el oído interno y específicamente en los endórganos vestibulares (Johnson and Heinemann, 1995; Gil-Loyza y otros, 1997), y el reciente experimento histológico de los inventores que los receptores 5-HT₃ están presentes en el epitelio vestibular.

Ejemplo 3: Validación del efecto restaurador del ondansetrón.

El presente ejemplo pretende validar en modelos animales de déficit vestibular el efecto restaurador de un antagonista del receptor 5-HT₃ de serotonina que puede seleccionarse del grupo que consiste de ondansetrón, granisetron, tropisetron, o palonosetrón en los endórganos vestibulares observado en humanos, mientras se determina el proceso biológico (protección / reparación) involucrado en ese proceso. Esto se evalúa mediante la comparación de la evolución temporal de los daños histológicos y el déficit vestibular en ambos modelos de déficit vestibular unilateral y bilateral bajo la aplicación temprana o tardía de dichos antagonistas del receptor 5-HT₃ de serotonina. La combinación de los dos modelos animales distintos de déficit vestibular permite determinar el beneficio de usar dicho antagonista de 5-HT₃ de serotonina en condiciones de déficit vestibular unilateral o bilateral. Para nuestro conocimiento, son los primeros paradigmas centrados en el sistema vestibular mamífero. La determinación del proceso biológico involucrado en el efecto restaurador de dicho antagonista de 5-HT₃ de serotonina en el vestíbulo permite definir la ventana terapéutica que se usará en las futuras pruebas clínicas.

La validación del efecto restaurador de dichos antagonista de 5-HT₃ de serotonina se evaluó analizando el curso de tiempo de llegada y eliminación de ambas lesiones excitotóxicas y el consiguiente déficit vestibular que se producen dentro de endórganos vestibulares durante la aplicación intra auricular de agonistas de glutamato (Brugaud y otros, 2007). En los endórganos vestibulares, la aplicación masiva de ácido kaínico induce impedimentos excitotóxicos de la red neuronal en los órganos de los sentidos (hinchamiento de los terminales que contactan las células ciliadas).

Los estudios histológicos de la expansión y la reducción de las lesiones excitotóxicas se llevan a cabo mediante microscopía óptica y electrónica. La evaluación del comportamiento de déficit vestibular se lleva a cabo usando pruebas de comportamiento específicas de la función vestibular. Bajo el paradigma desarrollado en rata, una espuma de gel que contiene ácido kaínico se coloca quirúrgicamente en el oído medio y se deja que el ácido kaínico se difunda al oído interno. En la mayoría de los casos, las lesiones excitotóxicas culminan a las 48h, y desaparecen dentro de una semana. La protección será evaluada por la administración temprana de dicho antagonista de 5-HT3 de serotonina (administración oral de dicho antagonista de 5-HT3 de serotonina en el agua potable dos días antes y 3 días durante el período de excitotoxicidad); La reparación será evaluada después de la administración tardía de dicho antagonista de 5-HT3 de serotonina (al comienzo del deterioro 48h después de la lesión quirúrgica excitotóxica, Brugeaud y otros, 2007). La protección se evalúa por la administración temprana de dicho antagonista de 5-HT3 de serotonina (administración oral de dicho antagonista de 5-HT3 de serotonina en el agua potable dos días antes y 3 días durante el período de excitotoxicidad). La reparación se evalúa después de la administración tardía de dicho antagonista de 5-HT3 de serotonina (al comienzo del deterioro 48h después de la lesión quirúrgica excitotóxica, Brugeaud y otros, 2007).

La validación del efecto restaurador de dicho antagonista de 5-HT3 de serotonina se evalúa además en un modelo animal de déficit vestibular bilateral analizando el curso de tiempo de llegada y eliminación de ambas lesiones excitotóxicas y asegurando el déficit vestibular después de la intoxicación con nitrilos (suministro de agua potable - Seoane y otros, 2001). La intoxicación con nitrilo induce daños excitotóxicos y déficit vestibular identificable dentro de las 3 semanas de intoxicación crónica. Los daños fueron reversibles en 3 semanas después de la eliminación de la intoxicación. La protección se evalúa por la administración temprana de dicho antagonista de 5-HT3 de serotonina (al inicio de la intoxicación crónica); La reparación se evalúa después de la administración tardía de dicho antagonista de 5-HT3 de serotonina (a las 3 semanas de intoxicación crónica con nitrilos, Seoane y otros, 2001).

REFERENCIAS

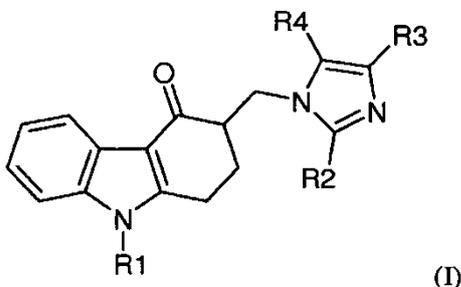
A lo largo de esta solicitud varias referencias describen el estado de la técnica con la cual se relaciona esta invención.

- Brugeaud A, Travo C, Demêmes D, Lenoir M, Llorens J, Puel JL, Chabbert C. Control of hair cell excitability by vestibular primary sensory neurons. *J Neurosci.* 2007; 27(13):3503-11.
- Gil-Loyzaga P, Bartolomé MV, Vicente-Torres MA. Serotonergic innervation of the organ of Corti of the cat cochlea. *Neuroreport.* 1997;8(16):3519-22.
- Johnson DS, Heinemann SF. Embryonic expression of the 5-HT3 receptor subunit, 5-HT3R-A, in the rat: an in situ hybridization study. *Mol Cell Neurosci.* 1995; 6(2):122-38.
- Seoane A, Demêmes D, Llorens J. Relationship between insult intensity and mode of hair cell loss in the vestibular system of rats exposed to 3,3'-iminodipropionitrile. *J Comp Neurol.* 2001; 439(4):385-99.
- Turconi M, Nicola M, Quintero MG, Maiocchi L, Micheletti R, Giraldo E, Donetti A. Synthesis of a new class of 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazole-1-carboxylic acid derivatives as highly potent 5-HT3 receptor antagonists. *J Med Chem.* 1990 Ago;33(8):2101-8.

REIVINDICACIONES

1. Un antagonista del receptor 5-HT₃ de serotonina para usar en el tratamiento o prevención de una patología del oído interno con déficit vestibular, en donde dicho antagonista del receptor 5-HT₃ de serotonina se selecciona del grupo que consiste de

5 - un compuesto de la Fórmula (I):

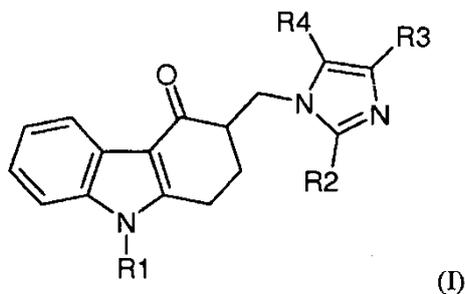


10 en donde R1 representa un grupo C₃₋₇ cicloalquil-(C₁₋₄) alquilo o un grupo C₃₋₁₀ alquinilo; y uno de los grupos representados por R2, R3 y R4 es un átomo de hidrógeno o un grupo C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo o fenil-(C₁₋₃) alquilo y cada uno de los otros dos grupos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, representa un átomo de hidrógeno o un grupo C₁₋₆ alquilo; y solvatos y sales fisiológicamente aceptables de estos; y

15 - ondansetrón;

en donde dicha patología del oído interno con déficit vestibular se selecciona del grupo que consiste de neuritis vestibular, enfermedad de Ménière, hidrops endolinfático, fístula perilinfática, hemorragia laberíntica, infección laberíntica crónica o aguda, laberinto seroso, barotraumatismo, enfermedad del oído interno autoinmune, enfermedad de Menière crónica, presbivestibulia, y alteraciones vestibulares tóxicas.

- 20 2. El antagonista del receptor 5-HT₃ de serotonina para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho antagonista del receptor 5-HT₃ de serotonina es un compuesto de la Fórmula (I):



25 en donde R1 representa un grupo C₃₋₇ cicloalquil-(C₁₋₄) alquilo o un grupo C₃₋₁₀ alquinilo; y uno de los grupos representados por R2, R3 y R4 es un átomo de hidrógeno o un grupo C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo o fenil-(C₁₋₃) alquilo y cada uno de los otros dos grupos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, representa un átomo de hidrógeno o un grupo C₁₋₆ alquilo; y solvatos y sales fisiológicamente aceptables de estos.

- 30 3. El antagonista del receptor 5-HT₃ de serotonina para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho antagonista del receptor 5-HT₃ de serotonina es ondansetrón.

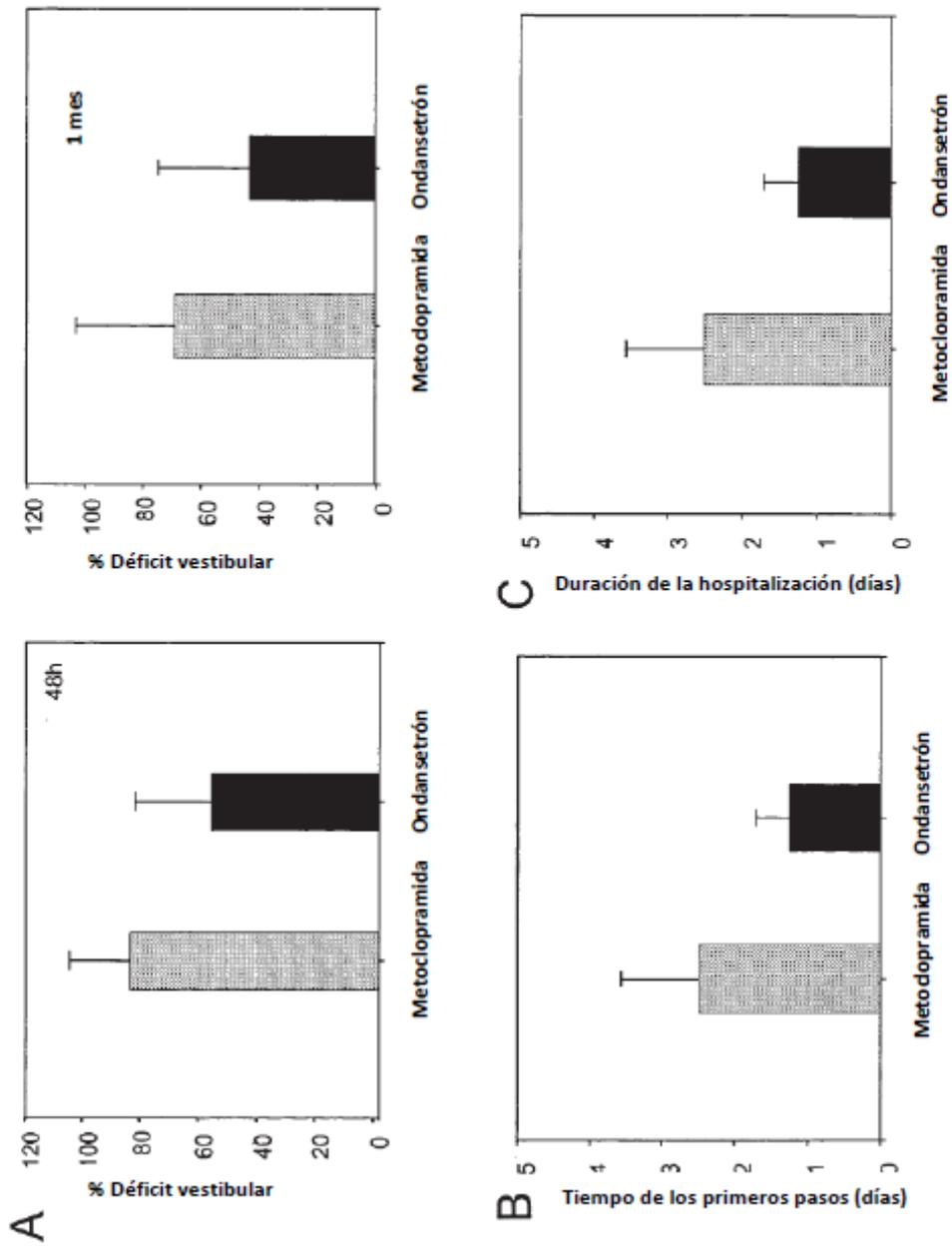


FIGURA 1