

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 442 694**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.02.2007 E 07705370 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2013 EP 1986642**

54 Título: **Combinación de un agonista de los receptores alfa 2 (clonidina) y un agente antimuscarínico (oxibutinina) para el tratamiento de la sialorrea**

30 Prioridad:

13.02.2006 GB 0602857

13.02.2006 GB 0602855

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

12.02.2014

73 Titular/es:

**ORIENT PHARMA (SAMOA) CO, LTD (100.0%)
LEVEL 2 LOTEMAU CENTRE VAEA STREET
APIA, WS**

72 Inventor/es:

**ROACH, ALAN GEOFFREY y
GOLDSMITH, PAUL**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 442 694 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

Combinación de un agonista de los receptores alfa 2 (clonidina) y un agente antimuscarínico (oxibutinina) para el tratamiento de la sialorrea.

5

Sector de la invención

La presente invención se refiere a una combinación de fármacos y a su utilización en el tratamiento de la sialorrea.

10 **Antecedentes de la invención**

Los pacientes con una disfunción neurológica grave, como déficits motores (por ejemplo, parálisis cerebral, enfermedad neuromuscular periférica, parálisis facial, enfermedad de Parkinson, retraso mental grave y otros trastornos, como accidente cerebrovascular o cáncer de esófago) padecen sialorrea (o babeo), que es la pérdida involuntaria de saliva y otros contenidos bucales de la cavidad bucal. El babeo se da a menudo en individuos que sufren una disfunción neurológica. Por ejemplo, el babeo socialmente significativo se produce aproximadamente en el 10% de los pacientes que sufren parálisis cerebral. El babeo persistente más allá de los 3 o 4 años se considera babeo anormal. La sialorrea se produce por una hipersecreción de saliva o por un deterioro de la capacidad de tragar; este último caso constituye un problema particular en los pacientes con disfunción motora.

20

El babeo provoca un deterioro del habla y la alimentación, así como problemas de deglución y aspiración. Es importante controlarlo para prevenir la asfixia y el reflejo nauseoso en las personas que padecen babeo posterior. Las personas que sufren deterioro motor pueden utilizar los numerosos nuevos dispositivos electrónicos de ayuda para comunicarse, desplazarse y alcanzar una mayor integración y autonomía en la vida cotidiana. Por desgracia para los que padecen babeo, muchos de estos dispositivos de ayuda se controlan a través de la boca o de gestos faciales. El babeo puede provocar aislamiento social y la imposibilidad de utilizar estos nuevos dispositivos.

25

El babeo no solo resulta molesto y limitante para la persona que padece sialorrea, sino que plantea problemas también para los cuidadores. Estos deben limpiar y controlar el babeo del enfermo, además de quitarle la saliva del cuerpo y la ropa, así como del equipo que lo rodea. Además, deben poner mucho cuidado en no exponerse a fluidos corporales como la saliva.

30

Por consiguiente, se reconoce que la sialorrea exige atención médica. El tratamiento actual incluye la administración de agentes anticolinérgicos, como el glucopirrolato y la escopolamina, inyecciones de toxina botulínica e intervención quirúrgica.

35

Si se requiere un efecto antisialorreico (reducción de la secreción de saliva), resulta apropiado no bloquear completamente la secreción ni impedir la producción de saliva como respuesta a la comida, etc. Se puede reducir la cantidad de saliva producida mediante la administración de un agente anticolinérgico, como demuestran los efectos positivos del glucopirrolato (comprimidos) y la escopolamina (parche dérmico). El glucopirrolato es un compuesto de amonio cuaternario con acceso restringido al SNC, pero no es bien tolerado por aproximadamente un 20-25% de los pacientes. Análogamente, la escopolamina se tolera razonablemente durante unos días, pero provoca muchos efectos secundarios sistémicos. La saliva que se produce tras la administración de glucopirrolato o escopolamina es muy espesa y resulta por ello desagradable.

45

La clonidina es un agonista de los receptores adrenérgicos α_2 y clínicamente se utiliza sobre todo como agente antihipertensivo. Actúa en el sistema nervioso central, reduciendo el tono del sistema nervioso simpático en las venas periféricas. Además de reducir la presión arterial y la frecuencia cardíaca, la clonidina provoca una sedación pronunciada y sequedad de boca. Se ha demostrado su eficacia en la reducción de la sialorrea inducida por la clozapina (Grabowski, 1992, J. Clin. Psychopharmacol., 12, 69-70; Prahara *et al.*, 2005, J. Psychopharmacol., 19, 426-428). Se ha administrado clonidina (0,15 mg) por vía oral a 17 pacientes de Parkinson y se ha demostrado que reduce significativamente la sialorrea. Cuatro de los 17 pacientes experimentaron efectos secundarios.

50

La clonidina es uno de los muchos compuestos de tipo imidazol que se utilizan clínicamente para tratar trastornos como la hipertensión, la sedación derivada de anestesia (premedicación), los espasmos musculares (espasticidad) y para paliar los síntomas de abstinencia de opiáceos y alcohol. Ejemplos de otros compuestos de este tipo son la rilmenidina, la dexmedetomidina, la tizanidina, la moxonidina y la lofexidina. Todos producen sus efectos clínicos mediante la estimulación de los receptores adrenérgicos α_2 en el cerebro y tienen como efectos secundarios la sedación y la sequedad de boca.

60

La sialorrea puede ser un efecto secundario de la administración de determinados fármacos. Por ejemplo, la sialorrea inducida por clozapina se ha tratado con cierto éxito con soluciones del antagonista no selectivo de los receptores muscarínicos ipratropio, un derivado cuaternario de la atropina, administrado por vía sublingual o intranasal (O. Freudenreich *et al.*, 2004, J. Clin. Psychopharmacol., 24, 98-100; J. Calderon *et al.*, 2000, Int. Clin. Psychopharmacol., 15, 49-52). Freudenreich *et al.* (2004) administraron un *spray* nasal de ipratropio (0,03-0,06%) por vía sublingual a 8 pacientes que habían recibido clozapina y padecían un babeo excesivo. Al cabo de varias

65

semanas, se observó una respuesta completa en 2 pacientes y una respuesta parcial (síntomas controlados durante 2-8 horas) en 5 pacientes, mientras que 1 paciente no respondió. Un inconveniente de la solución de ipratropio es su sabor amargo. Además, se observó que una solución oftálmica de atropina administrada por vía sublingual reducía la sialorrea inducida por clozapina (A. Sharma *et al.*, 2004, Ann. Pharmacother., 38, 1538). En un pequeño estudio de caso, se administró solución oftálmica de atropina por vía sublingual a pacientes que padecían enfermedad de Parkinson y se registró una disminución significativa de la producción de saliva. Sin embargo, 2 de los 7 pacientes sufrieron alucinaciones (H. C. Hyson *et al.*, 2002. Mov. Disorders, 17, 1318-1320). La atropina es un antagonista muscarínico no selectivo que presenta efectos secundarios significativos en el sistema nervioso central. La utilización de

Otra clase de fármacos conocidos es la de los agentes antimuscarínicos. Se está desarrollando una nueva generación de antagonistas muscarínicos anticolinérgicos para indicaciones como la incontinencia urinaria, la vejiga hiperactiva, el síndrome del colon irritable o la EPOC. Entre estos compuestos se incluyen la tolterodina, la darifenacina, la solifenacina, la zamifenacina, el Ro-3202904 (PSD-506), la oxibutinina, el tropio, el revatropato y el tiotropio.

Los pacientes que padecen enfermedad de Parkinson son más propensos a sufrir confusión y alucinaciones, especialmente a medida que progresa la enfermedad. Además, su barrera hematoencefálica puede volverse más permeable. Por consiguiente, son mucho más propensos al empeoramiento de la confusión y las alucinaciones cuando se les administra un agente anticolinérgico. Los problemas del sueño son también muy comunes en la enfermedad de Parkinson. Los agonistas $\alpha 2$ promueven el sueño y, por consiguiente, no son deseables en un cuadro de enfermedad de Parkinson. Además, en la población de más edad, son mucho más frecuentes los problemas cardiovasculares, así como la obstrucción del flujo urinario, sobre todo en los varones. Los agonistas $\alpha 2$ no serían deseables en el primer caso y los agentes antimuscarínicos no lo serían en ambos.

El documento WO 0108681 da a conocer métodos de administración de composiciones de glucopirrolato para el tratamiento de trastornos tales como la sialorrea. En Rogers, Donald P. *et al.*, Pharmacotherapy, vol. 20, n.º 9, septiembre de 2000, se describe la utilización de agentes antimuscarínicos y agonistas de receptores alfa en el tratamiento de la sialorrea inducida por clozapina. En Praharaj Samir Kumar *et al.*, Journal of Psychopharmacology, vol. 19, n.º 4, julio de 2005, se describe la utilización de fármacos como la clonidina para el tratamiento de la sialorrea.

Características de la invención

La presente invención se basa en el descubrimiento de que una combinación del agente antimuscarínico oxibutinina y el agonista de los receptores adrenérgicos $\alpha 2$ clonidina es útil en el tratamiento de la sialorrea. Dicha combinación puede tener un efecto mejorado y/o menos efectos secundarios. Los dos agentes se pueden administrar juntos, en una única composición, o simultáneamente, o secuencialmente.

Además, si el agonista no cruza la barrera hematoencefálica, o se administra de tal modo que no entra fácilmente en el SNC, o se administra en una concentración tal que no se observan efectos centrales no deseados, se puede prever la reducción del flujo salival mediante la estimulación de la retroalimentación negativa de receptores adrenérgicos $\alpha 2$ en los nervios colinérgicos y simpáticos que actúan sobre las glándulas salivales sin que se produzcan efectos secundarios mediados centralmente, tales como hipotensión y sedación. Por consiguiente, el agonista de los receptores adrenérgicos $\alpha 2$, como mínimo, se administra preferentemente por vía perlingual, sublingual o yugal.

Breve descripción de los dibujos

Las figuras 1 y 2 son gráficos de barras de la secreción de saliva posterior a la administración de fármacos que muestran los resultados de los experimentos descritos a continuación.

Descripción de las formas de realización preferentes

La presente invención da a conocer un producto que comprende el agonista de los receptores adrenérgicos $\alpha 2$ clonidina y el agente antimuscarínico oxibutinina en forma de preparación combinada para su utilización separada, simultánea o secuencial en el tratamiento de la sialorrea.

Según la presente invención, todos los agentes activos se pueden utilizar en cualquier forma apropiada, por ejemplo en forma de sal, hidrato o profármaco. Si se trata de una molécula quiral, la misma se puede utilizar como racemato, como mezcla no racémica o como enantiómero sustancialmente aislado.

En general, todos los agentes activos se pueden administrar en cualquier formulación adecuada, por vía perlingual, sublingual o yugal. Preferentemente, se formulan en forma de goma, *spray*, pastilla, gragea o comprimido dispersable.

Los respectivos agentes activos se pueden formular juntos en una única forma farmacéutica. Alternativamente, se pueden formular por separado y empaquetarse juntos, o se pueden administrar de forma independiente. En algunos casos, el paciente puede estar recibiendo uno de los fármacos para el tratamiento de otra indicación; en este caso, la presente invención comprende la administración del otro fármaco.

5 Las composiciones para su utilización en la presente invención se pueden formular de un modo conocido por los expertos en la materia a fin de proporcionar una liberación controlada, por ejemplo una liberación rápida o una liberación sostenida, de los compuestos según la presente invención. Los vehículos farmacéuticamente adecuados para su utilización en dichas composiciones son bien conocidos en la técnica. Las composiciones según la presente invención pueden contener un 0,1-99% en peso de compuesto activo. Generalmente, las composiciones según la presente invención se preparan en una forma farmacéutica unitaria. Preferentemente, una dosis unitaria comprende el ingrediente activo en una cantidad comprendida entre 0,001 mg y 100 mg. Los excipientes que se utilizan en la preparación de estas composiciones son los excipientes conocidos en la técnica.

15 Las dosis apropiadas se pueden determinar por cualquier método adecuado de entre los conocidos por el experto en la materia. Sin embargo, cabe precisar que la dosis específica para cualquier paciente en particular depende de una variedad de factores, entre los que se incluye la actividad del compuesto específico utilizado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad de secreción, la combinación de fármacos y la calidad del trastorno que se pretende tratar. Preferentemente, el agente activo se administra a una frecuencia de entre 1 y 4 veces por día. Una dosis diaria típica está comprendida entre 1 µg y 1.000 µg, por ejemplo entre 10 µg y 500 µg.

25 Entre las composiciones para la administración oral se incluyen formas farmacéuticas conocidas para dicha administración, por ejemplo grageas, pastillas, comprimidos dispersables, polvos o gránulos, o en forma de líquido para pulverizar en la boca. Las composiciones destinadas al uso oral se pueden preparar según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados de entre el grupo que comprende agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, a fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de sabor agradable. Los comprimidos contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, como gelatina de almidón, goma arábiga, celulosa microcristalina o polivinilpirrolidona; y agentes lubricantes, como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden presentarse sin recubrir o se pueden recubrir mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal, proporcionando de este modo una acción continuada durante un período más largo. Por ejemplo, se puede utilizar un material retardante como el monoestearato de glicerilo o el diestearato de glicerilo.

40 Para la administración oral, la composición se puede presentar en cualquier forma que libere el agente activo cuando se mantiene en la boca, ya sea por un período corto o durante unas horas. Puede ser maleable y no desintegrable, y/o masticable o dispersable. Los ejemplos preferentes de dichas composiciones son las gomas, así como las obleas y los comprimidos dispersables (descritos anteriormente). Habitualmente, se incluye un aromatizante. Es particularmente deseable que el aromatizante tenga propiedades mucolíticas. Un ejemplo de aromatizante de este tipo es el mentol.

45 Las suspensiones acuosas contienen las sustancias activas mezcladas con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; dispersantes o humectantes, que pueden ser un fosfátido de origen natural, como la lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, como el estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, como el heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos, como el monooleato de polioxietilensorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, como el p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más colorantes, uno o más aromatizantes y uno o más edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

50 Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, aceite de ricino hidrogenado y polioxietileno, ácidos grasos como el ácido oleico, o en un aceite mineral, como parafina líquida, u otros tensioactivos o detergentes. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes, tales como los mencionados anteriormente, y agentes aromatizantes, a fin de proporcionar una preparación oral de sabor agradable. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante, tal como el ácido ascórbico.

65 Los polvos dispersables y gránulos adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de

suspensión y uno o más conservantes. También pueden estar presentes agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes adecuados.

Las composiciones farmacéuticas según la presente invención también se pueden presentar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, como aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, como parafina líquida, o mezclas de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, como la goma arábica o la goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, como la soja, la lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, como monooleato de polioxietilensorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, como glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante y agentes aromatizantes y colorantes. Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en forma de suspensión acuosa inyectable estéril u oleaginosa. Dicha suspensión se puede formular según la técnica conocida utilizando los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también se puede presentar como solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo en forma de solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden utilizar se incluyen el agua, la solución de Ringer y una solución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se utilizan aceites estériles fijos como medio disolvente o de suspensión. Con este propósito, se puede utilizar cualquier aceite suave fijo, incluidos monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico encuentran aplicación en la preparación de inyectables.

El agente activo, o cada uno de ellos, se puede administrar junto con un agente mucolítico, tal como el mentol. Se pueden utilizar mentol u otro aceite, por ejemplo aceite de eucalipto, para hacer que la formulación tenga un sabor más agradable.

El siguiente estudio demuestra la utilidad de la presente invención.

Estudio

El estudio examinó los efectos de la clonidina y la oxibutinina sobre la producción de saliva en 9 voluntarios sanos de sexo masculino. Se trató de un estudio sin enmascaramiento, no aleatorizado, de dos períodos, con aumento de la dosis.

En cada dosificación, se determinó la producción de saliva en los sujetos antes de la administración y al cabo de 1 h, 2,5 h, 4 h y 6 h de la misma. Se registraron los signos vitales en momentos determinados durante cada período de estudio y se recogieron con detalle los acontecimientos adversos.

Se calculó el % máximo de reducción de la producción de saliva en comparación con el placebo en cada sujeto y para cada dosis. Con esta información, se llevó a cabo un análisis de regresión de efectos mixtos del % de reducción de saliva en función de la dosis con el sujeto como efecto aleatorio, tanto para la clonidina como para la oxibutinina. A partir de este modelo, se calcularon una ED₃₀ aproximada y una ED₅₀. Las dosis que dieron la mejor reducción aproximada del 30% (ED₃₀) del flujo de saliva se utilizó a continuación como tratamiento de combinación. El % máximo medio de reducción de la producción de saliva en comparación con el placebo también se representó en función de la dosis.

Resultados

No se registraron acontecimientos adversos importantes o graves. Los acontecimientos adversos más comunes fueron dolor de cabeza y fatiga. No se observaron cambios clínicamente significativos en los parámetros bioquímicos, hematológicos o de análisis de orina recogidos durante el estudio. No se observaron cambios clínicamente significativos en los signos vitales (incluida la presión arterial), las exploraciones físicas o los ECG de 12 derivaciones recogidos durante el estudio.

La observación clave en este estudio se basa en la prueba de Saxon. Véase Kohler & Winter, *Arthritis Rheum.* (1985) 28:1128-32, y Stevens *et al.*, *Am. J. Diseases Children* (1990) 144:570-571. Estos resultados se representan en las figuras 1 y 2.

Los resultados muestran una tendencia hacia la reducción de la producción de saliva con el tiempo tras la administración individual de oxibutinina y clonidina. Este efecto fue más pronunciado tras la administración de clonidina y fue significativo con el aumento de las dosis. Análogamente, hubo una reducción en las AUCT tras la administración de 50 µg y 100 µg de clonidina en comparación con el placebo. No se observaron efectos significativos de la dosis en la producción de saliva tras la administración de oxibutinina, pero la AUCT se redujo tras

5 la administración de 10 mg en comparación con el placebo. La capacidad de la oxibutinina para reducir la producción de saliva fue más pronunciada tras la administración en combinación con clonidina. Se observó una reducción de la producción de saliva cuando la AUCT posterior a la administración del placebo se comparó con la AUCT tras la administración de una combinación de (i) 2 mg de oxibutinina y 50 µg de clonidina, o (ii) 2 mg de oxibutinina y 100 µg de clonidina. Análogamente, una combinación de oxibutinina y clonidina dio lugar a una reducción significativa de la AUCT cuando se compararon 2 mg de oxibutinina con una combinación de (i) 2 mg de oxibutinina y 50 µg de clonidina, y (ii) una combinación de 2 mg de oxibutinina y 100 µg de clonidina.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Producto, que comprende el agonista de los receptores adrenérgicos $\alpha 2$ clonidina y el agente antimuscarínico oxibutinina, en forma de preparación combinada para su utilización separada, simultánea o secuencial en el tratamiento de la sialorrea.
- 10 2. Agonista de los receptores adrenérgicos $\alpha 2$ clonidina para su utilización en el tratamiento de la sialorrea, en el que el medicamento debe ser administrado por vía perlingual, sublingual o yugal, y en el que el paciente que debe ser tratado es sometido a un tratamiento con el agente antimuscarínico oxibutinina.
- 15 3. Agente antimuscarínico oxibutinina para su utilización en el tratamiento de la sialorrea, en el que el paciente que debe ser tratado es sometido a un tratamiento con el agonista de los receptores adrenérgicos $\alpha 2$ clonidina administrado por vía perlingual, sublingual o yugal.
- 20 4. Producto, agonista o agente para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es formulado a modo de goma, *spray*, pastilla, gragea o comprimido dispersable.
- 25 5. Producto, agonista o agente para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente un agente mucolítico.
6. Producto, agonista o agente para su utilización según la reivindicación 5, en el que el agente mucolítico es el mentol.
7. Producto, agonista o agente para su utilización según la reivindicación 5, en el que el agente mucolítico es el aceite de eucalipto.

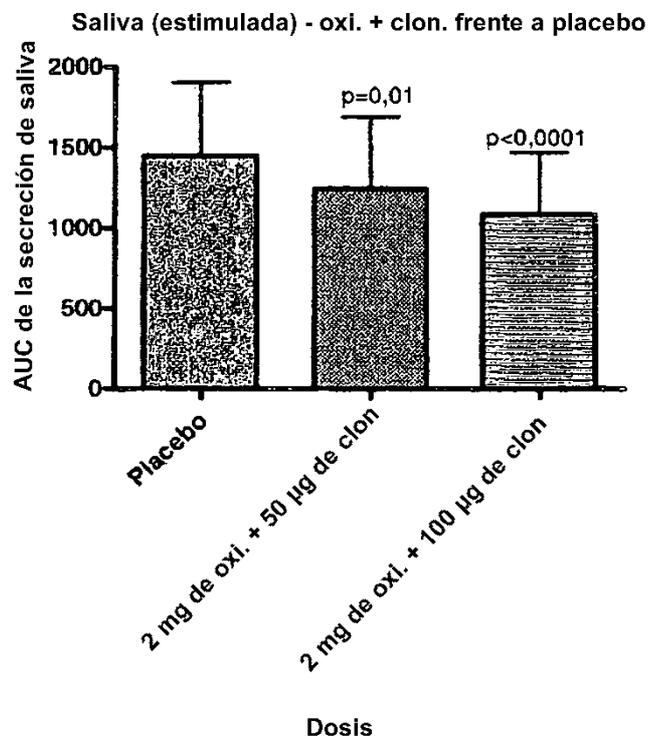


Figura 1

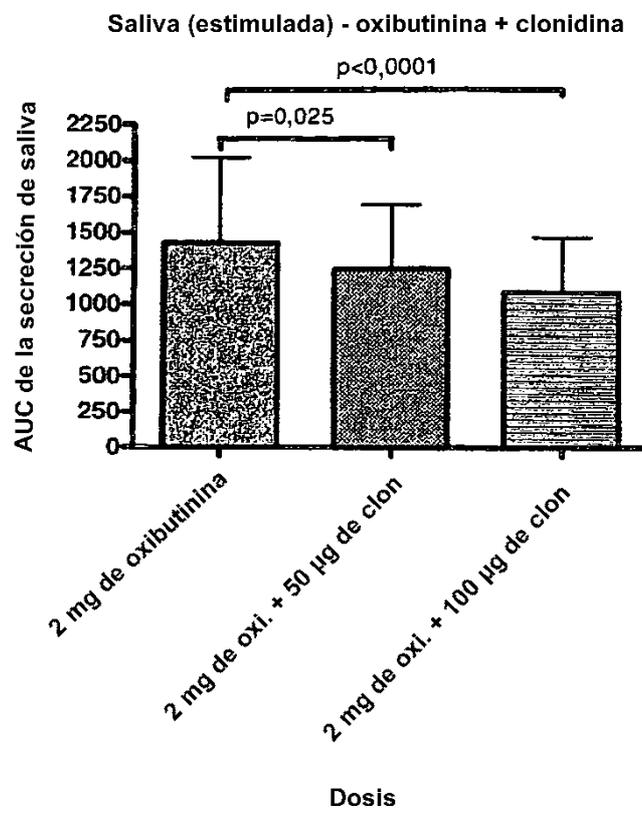


Figura 2