

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 459 322**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5375 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.09.2009** **E 09812256 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2014** **EP 2341912**

54 Título: **Método de tratamiento de trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH)**

30 Prioridad:

05.09.2008 US 94502 P

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

09.05.2014

73 Titular/es:

SUPERNUS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
1550 East Gude Drive
Rockville, MD 20850, US

72 Inventor/es:

BREDER, CHRISTOPHER D.

74 Agente/Representante:

GARCÍA-CABRERIZO Y DEL SANTO, Pedro

ES 2 459 322 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

Método de tratamiento de trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

5 ANTECEDENTES

La viloxazina (Emovit®, Vivalan®, Vivarin®, Vicilan®) es un derivado de morfolina antidepresivo bicíclico que inhibe la recaptación de norepinefrina. El clorhidrato de viloxazina ha sido aprobado en Italia, Bélgica, Inglaterra, Irlanda, Alemania, Portugal, España, la antigua Yugoslavia, Francia, Eslovaquia, para el tratamiento de trastorno depresivo mayor.

10 Se sabe que la viloxazina inhibe los transportadores de la recaptación noradrenérgica (155 nM) y tiene una actividad muy débil en inhibidor de la recaptación de serotonina (17,3 μ M). (Tatsumi et al [1997] Eur J Pharmacol 340 (2-3): 249-58). El documento WO 2007/026219 A2 se refiere a una composición farmacéutica que comprende un antagonista de 5-HT_{1B} en combinación con un inhibidor de la recaptación de noradrenalina o inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina.

15 La presente invención se basa en el inesperado descubrimiento de que viloxazina puede ser eficaz en el tratamiento de TDAH en seres humanos con efectos secundarios significativos nominales, si hubiera algunos.

RESUMEN DE LA INVENCION

20 La invención se refiere al uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación constituida solamente por viloxazina en la fabricación de una preparación farmacéutica para el tratamiento de TDAH y trastornos relacionados en un sujeto humano. En las reivindicaciones 2 a 4 se especifican realizaciones preferidas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 muestra una curva de competencia obtenida con el compuesto viloxazina con el receptor 5HT7 humano.

La figura 2 muestra el efecto agonista del compuesto viloxazina con el receptor 5HT7 humano.

25 La figura 3 muestra el efecto antagonista del compuesto viloxazina con el receptor 5HT7 humano.

La figura 4 muestra una curva de competencia obtenida con el compuesto viloxazina con el receptor 5HT1B humano.

La figura 5 muestra el efecto agonista del compuesto viloxazina con el receptor 5HT1B humano.

La figura 6 muestra el efecto antagonista del compuesto viloxazina con el receptor 5HT1B humano.

30 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

A no ser que se especifique lo contrario, "un" o "uno" significa "uno o más".

35 La invención se refiere al uso de acuerdo con la reivindicación 1 para el tratamiento de TDAH y trastornos relacionados con TDAH. Los trastornos relacionados con TDAH incluyen, aunque sin limitarse a, trastornos del estado de ánimo o afectivos tales como ansiedad, depresión o trastorno bipolar; o trastornos en los que TDAH puede ser un síndrome comórbido, tales como trastorno obsesivo compulsivo, síndrome de Tourette o trastorno por estrés posttraumático.

40 El agente farmacéutico que se usará de acuerdo con la invención se identifica mediante un proceso que comprende las etapas de: (1) seleccionar uno o una combinación de agentes activos con actividad conocida que inhiben transportadores de la recaptación de serotonina o noradrenérgica; (2) realizar un ensayo de cribado de receptores en el agente o agentes seleccionados para identificar actividad en al menos un receptor o sitio de unión nicotínico, dopaminérgico, serotoninérgico o gabaérgico donde se sabe que la actividad está asociada con TDAH; (3) determinar si dicha actividad es agonista o antagonista; (4) seleccionar entre los agentes activos cribados al menos uno que se dirija a la mayoría de los diferentes tipos de receptores asociados a TDAH; y (5) optimizar la dosificación total del agente o agentes activos seleccionados.

45 De acuerdo con la invención, el agente farmacéutico es viloxazina. El inventor de la presente invención descubrió inesperadamente que, además de la actividad noradrenérgica, la viloxazina muestra actividad antagonista específica en los receptores 5HT7 (serotonina 7) y 5HT1B. También se descubrió que viloxazina muestra actividad antagonista

de $\alpha 4/\beta 2$ y/o $\alpha 7$. Esta actividad receptora de viloxazina desconocida hasta la fecha se evaluó de la siguiente manera:

I. Actividad de viloxazina sobre los receptores 5HT

Se usó un ensayo de competencia heterólogo para determinar la afinidad relativa de viloxazina por los receptores 5HT. En resumen, receptores 5-HT1B o 5-HT7 recombinantes se expresaron en una línea celular de CHO. Los receptores se saturaron a continuación con un ligando específico del receptor tritado a concentraciones que se sabe que son saturantes. Seguidamente, se añadió viloxazina 10 μ M a las células en presencia de ligando inespecífico y se incubó. De esta manera, a la viloxazina se le permitió "competir" con el ligando específico del receptor, de modo que un mayor desplazamiento (es decir, % de inhibición) es indicativo de mayor fuerza de unión de viloxazina en un receptor dado. "Unión específica" se refiere en este caso a la diferencia de la unión del ligando a los receptores en presencia o ausencia de un exceso de viloxazina. Las condiciones y resultados de los ensayos se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Condiciones del ensayo de desplazamiento en receptores de serotonina selectos para viloxazina

Receptor	Ligando	Conc.	inespecífico	Incubación	% de Inhib.	Método de detección
5-HT1A (h)	[3H]8-OH-DPAT	0,3 nM	8-OH-DPAT (10 μ M)	60 min/22°C	66	Recuento por centelleo
5-HT1B	[125I]CYP (+ 30 μ M (-)propranolol)	0,1 nM	serotonina (10 μ M)	120 min/37°C	78	Recuento por centelleo
5-HT1D	[3H]serotonina	1 nM	serotonina (10 μ M)	60 min/22°C	18	Recuento por centelleo
5-HT2A (h)	[3H]ketanserina	0,5 nM	ketanserina (1 μ M)	60 min/22°C	-17*	Recuento por centelleo
5-HT2C (h)	[3H]mesulergina	1 nM	RS-102221 (10 μ M)	60 min/37°C	56	Recuento por centelleo
5-HT3 (h)	[3H]BRL 43694	0,5 nM	MDL 72222 (10 μ M)	120 min/22°C	18	Recuento por centelleo
5-HT4e (h)	[3H]GR 113808	0,3 nM	serotonina (100 μ M)	60 min/37°C	16	Recuento por centelleo
5-HT5A (h)	[3H]LSD	1 nM	serotonina (100 μ M)	60 min/37°C	15	Recuento por centelleo
5-HT6 (h)	[3H]LSD	2 nM	serotonina (100 μ M)	120 min/37°C	6	Recuento por centelleo
5-HT7 (h)	[3H]LSD	4 Nm	serotonina (10 μ M)	120 min/22°C	70	Recuento por centelleo
* Un número negativo refleja inhibición despreciable, es decir, una condición en la que la unión del ligando de ensayo radiactivo era mayor en presencia de viloxazina. Esto refleja la variabilidad en la unión del ligando de control radiactivo o facilitación por el ligando de ensayo						

La afinidad de viloxazina por receptores 5-HT7 5-HT1B se caracterizaba, además, determinando la CI50 (es decir, la concentración de viloxazina que puede inhibir el 50% de la unión específica de control). Para este experimento, se seleccionó un intervalo de concentración de viloxazina para el ensayo de bloqueo del ligando. La CI50 se determinó usando análisis de regresión no lineal de las curvas de competencia usando un ajuste de curva de ecuación de Hill ($Y = D + [(A - D) / (1 + (C/C50)^{nH})]$, donde Y = unión específica, D = unión específica mínima, A = unión específica máxima, C = concentración del compuesto, C50 = CI50, y nH = factor de pendiente). Las constantes de inhibición Ki se calcularon usando la ecuación de Cheng Prusoff. Ki se define como la concentración del ligando competidor (viloxazina) que se unía a la mitad de los sitios de unión en equilibrio en ausencia de radioligando u otros competidores. Los resultados del ensayo de afinidad se resumen en las Tablas 2 y 3, y en la figura 1.

Tabla 2.

Receptor	Concentración (M)	% de unión específica de control		
		1º	2º	Media
5-HT1A (h)	3,0E-08	97,8	99,8	98,8
	1,0E-07	93,8	96,9	95,4
	3,0E-07	104,7	110,3	107,5
	1,0E-06	104,8	109,1	107,0
	3,0E-06	76,5	71,4	73,9
	1,0E-05	32,5	41,3	36,9
	3,0E-05	21,9	19,6	20,7
	1,0E-04	5,3	5,8	5,5
5-HT1B	3,0E-08	102,0	99,9	101,0
	1,0E-07	97,6	92,4	95,0
	3,0E-07	92,4	82,7	87,6
	1,0E-06	77,7	79,0	78,4
	3,0E-06	61,5	52,6	57,1
	1,0E-05	36,6	27,1	31,9
	3,0E-05	13,7	4,5	9,1
	1,0E-04	-10,4	-12,4	-11,4
5-HT2C (h)	3,0E-08	97,9	125,8	111,9
	1,0E-07	116,6	111,5	114,0
	3,0E-07	92,9	102,7	97,8
	1,0E-06	108,2	104,2	106,2
	3,0E-06	90,6	91,9	91,3
	1,0E-05	61,6	63,1	62,3
	3,0E-05	33,1	36,6	34,8
	1,0E-04	8,4	14,3	11,4
5-HT7 (h)	3,0E-08	90,6	92,7	91,7
	1,0E-07	102,9	94,2	98,5
	3,0E-07	80,4	85,1	82,7
	1,0E-06	73,5	66,5	70,0
	3,0E-06	48,2	60,2	54,2
	1,0E-05	27,3	27,9	27,6
	3,0E-05	15,3	13,2	14,3
	1,0E-04	6,5	8,1	7,3

Tabla 3. Resumen de la determinación de CI50 en receptores de serotonina selectos para Viloxazina.

Ensayo	Compuesto de referencia	CI50 (M)	Ki (M)	n(H)
5-HT1A (h)	8-OH-DPAT	7,1E-06	4,5E-06	1,3
5-HT1B	serotonina	3,8E-06	2,3E-06	1,0
5-HT2C (h)	RS-102221	1,4E-05	6,4E-06	1,0
5-HT7 (h)	serotonina	3,2E-06	1,2E-06	0,8

La naturaleza de la unión (es decir, agonista o antagonista) se determinó a continuación. En resumen, se diseñó un ensayo que examinaba el efecto agonista sobre el receptor 5HT7 o 5-HT1B, es decir, la generación de AMPc o el bloqueo de este efecto cuando es estimulado por un agonista de 5HT7, serotonina. Esto también se realizó con una gama de concentraciones para determinar la unión agonista frente a antagonista relativa Ki. Los valores de CE50 (concentración que produce una respuesta específica mitad de la máxima) y valores de CI50 (una concentración que causa una inhibición mitad de la máxima de la respuesta agonista específica de control) se determinaron mediante un análisis de regresión no lineal de las curvas de respuesta a la concentración generadas con valores replicados medios usando el ajuste de curva de la ecuación de Hill. Las constantes de disociación aparentes para antagonistas Kb se calcularon usando la ecuación de Cheng Prusoff modificada.

Las condiciones del cribado se representan en la Tabla 4. Los resultados de los ensayos funcionales se ven en las figuras 2 (ensayo agonista de 5-HT7) y 3 (ensayo agonista de 5-HT7). El ensayo agonista no demostró ninguna respuesta medible (figura 2). El ensayo antagonista para 5-HT7 produjo una débil respuesta con una CI50 mayor de $3,0 \times 10^{-5}$ M.

Tabla 4. Condiciones para el ensayo funcional de 5HT7

Ensayo	Compuesto de referencia	Concentraciones de incubación	Producto de reacción	Método de detección
5-HT7 (h) (efectos agonistas)	ninguno	45 min/37° C	AMPc	HTRF
5-HT7 (h) (efecto antagonista)	serotonina	45 min/37° C	AMPc	HTRF
5-HT1B (h) (efecto agonista)	ninguno	30 min/37° C	AMPc	HTRF
5-HT1B (h) (efecto antagonista)	serotonina	30 min/37° C	AMPc	HTRF

11. Actividad de viloxazina sobre receptores nicotínicos

Condiciones para el cribado inicial:

Homogenados de membrana de tejido cerebral de rata se incuban con [3H]cistina 1,5 nM (para criba de acetilcolina nicotínica $\alpha 4\beta 2$) o [125I] α -bungarotoxina 1 nM (para criba de acetilcolina nicotínica $\alpha 7$) en ausencia o presencia de compuesto de ensayo 10 μ M en tampón. La unión inespecífica se determina en presencia de nicotina 10 μ M para $\alpha 4\beta 2$ o α -bungarotoxina 1 μ M para $\alpha 7$. Después de la incubación, las muestras se filtran rápidamente al vacío a través de filtros de fibra de vidrio y se aclaran varias veces. Los filtros se secan, a continuación se cuenta la radiactividad en un contador de centelleo. Los resultados pueden expresarse como una inhibición porcentual de la unión específica al radioligando de control. El compuesto de referencia estándar es nicotina para $\alpha 4\beta 2$ y α -bungarotoxina para $\alpha 7$, que se ensaya en cada experimento a varias concentraciones para obtener una curva de competencia a partir de la cual puede calcularse su CI50. Las condiciones para la determinación de la CI50 pueden ser las mismas que para el cribado inicial, excepto que el compuesto de ensayo se ensaya a 8 concentraciones diferentes entre 10^{-9} y 10^{-4} M.

La eficacia de viloxazina para el tratamiento de TDAH puede evaluarse en un ensayo *Five-Choice Serial Reaction Time Task* (5-CSRTT) [Tarea de tiempo de reacción de cinco alternativas]. Este ensayo se realiza típicamente con

ratas y está diseñado para mostrar regiones del cerebro y sustratos neurales implicados en la atención, velocidad de procesamiento de información, impulsividad, hiperactividad y comportamientos de preservación (similares a trastorno obsesivo compulsivo). Los agentes farmacéuticos de la presente invención, incluyendo aunque sin limitarse a viloxazina, pueden ensayarse para medir sus efectos sobre la atención, impulsividad y tiempo de reacción y el resultado puede analizarse para determinar su perfil y su aplicación para tratar TDAH.

Un ensayo adicional, SmartCube™, también puede realizarse para obtener una "firma comportamental" para un compuesto dado. La plataforma experimental de este ensayo combina robótica, captura y análisis de video por ordenador (llamada visión por ordenador), y bioinformática para capturar y analizar datos.

Un animal tratado con el compuesto de ensayo en estudio se coloca en un recinto y se le presenta una estimulación comportamental no invasiva, tal como cambiar la configuración del suelo. El comportamiento del animal se graba usando cámaras y sensores electromecánicos, y los datos de estas grabaciones se procesan usando algoritmos para revelar la firma comportamental del compuesto. Esta "firma" puede cribarse contra la base de datos de la compañía de firmas de compuestos de referencia para identificar candidatos que se ha predicho que tienen utilidad en el tratamiento de TDAH.

De acuerdo con el uso de la invención, puede tratarse TDAH o trastornos relacionados con TDAH en sujetos humanos administrando viloxazina en una dosis diaria total que es al menos el 10% inferior que la dosis mínimamente eficaz actual de 2,14 mg/kg, que se usa para tratar trastorno depresivo mayor. En otras realizaciones, la dosis es un 15% inferior, un 25% inferior, un 35% inferior o un 50% inferior a la dosis actual. Los intervalos de dosificación de 1,1 mg/kg/día a 9,7 mg/kg/día o aproximadamente de 20 a 800 mg para población pediátrica (de 6 a 17 años de edad) y adulta también se proporcionan.

De acuerdo con el uso de la invención, la viloxazina puede administrarse en la cantidad de 10 a 600 mg/día. En otra realización, la dosis diaria de viloxazina puede ser de 150 a 400 mg/día. En otra realización adicional de la invención, la viloxazina se administrará en la cantidad de hasta 300 mg/día. El uso de la presente invención ofrece un tratamiento seguro y eficaz de TDAH y trastornos relacionados tanto en niños como en adultos. Para los fines de esta invención, un término "viloxazina" incluye viloxazina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, así como todos los isómeros, estereómeros y polimorfos de la misma.

En otra realización, la invención abarca un uso de acuerdo con la reivindicación 1 para el tratamiento de TDAH o trastornos relacionados con TDAH con viloxazina que se caracteriza por un perfil de reacciones adversas mejorado. Las reacciones adversas que disminuyen mediante el uso de la presente invención incluyen, aunque sin limitarse a, náuseas, vómitos, insomnio, pérdida del apetito, aumento de la sedimentación eritrocítica, anomalías de EKG y EEG, dolor epigástrico, diarrea, estreñimiento, vértigo, hipotensión ortostática, edema de las extremidades inferiores, disartria, temblores, agitación psicomotriz, confusión mental, secreción inapropiada de hormona antidiurética, incremento de las transaminasas, ataques, e incremento de la libido. Por lo tanto, el método de la invención posibilita el tratamiento de TDAH sin, o al menos con mucha menos frecuencia que con tratamiento con viloxazina convencional, de uno, dos, seis o más de estos efectos secundarios enumerados. La eficacia y el perfil de reacciones adversas del tratamiento a dosis inferiores de la presente invención pueden evaluarse en un ensayo controlado por placebo aleatorizado.

Aunque lo anterior se refiere a realizaciones preferidas particulares, se entenderá que la presente invención no está limitada a esto. A los expertos en la materia se les ocurrirá que pueden realizarse diversas modificaciones a las realizaciones desveladas y que dichas modificaciones pretenden estar dentro del alcance de la presente invención.

Referencias

1. Vanhoenacker P, Haegeman G, Leysen JE. 5-HT₇ receptors: current knowledge and future prospects. *Trends Pharmacol Sci* 2000; 21(2): 70-7.
2. Lucchelli A, Santagostino-Barbone MG, D'Agostino G, Masoero E, Tonini M. The interaction of antidepressant drugs with enteric 5-HT₇ receptors. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2000; 362(3): 284-9.
3. Hedlund PB, Huitron-Resendiz S, Henriksen SJ, Sutcliffe JG. 5-HT₇ receptor inhibition and inactivation induce antidepressant like behavior and sleep pattern. *Biol Psychiatry* 2005; 58 (10): 831-7.
4. Giles H, Lansdell HJ, Bollofo ML, Wilson HL y Martin GR. Characterization of a 5-HT_{1B} receptor on CHO cells: functional responses in the absence of radioligand binding. *Br J Pharmacol* 1996; 117: 1119-26.

REIVINDICACIONES

1. Uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación constituida solamente por viloxazina en la fabricación de una preparación farmacéutica para el tratamiento de TDAH en un sujeto humano.

5

2. El uso de la reivindicación 1, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 10 a aproximadamente 600 mg al día.

3. El uso de la reivindicación 1, en el que el sujeto humano es un niño humano.

10

4. El uso de la reivindicación 2, que proporciona un perfil de reacciones adversas mejorado.

CURVA DE COMPETENCIA OBTENIDA CON
VILOXAZINA EN EL RECEPTOR 5-HT7 HUMANO

CI50 = 3,2E-06 M
nH = 0,8

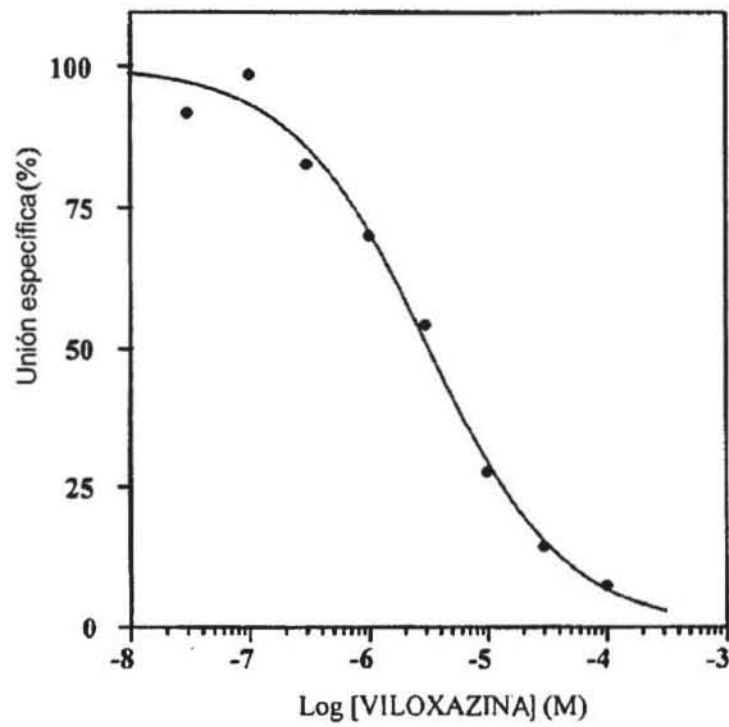


Figura 1

EFFECTO AGONISTA DEL COMPUESTO VILOXAZINA
EN EL RECEPTOR 5-HT7 HUMANO

CE50no calculable

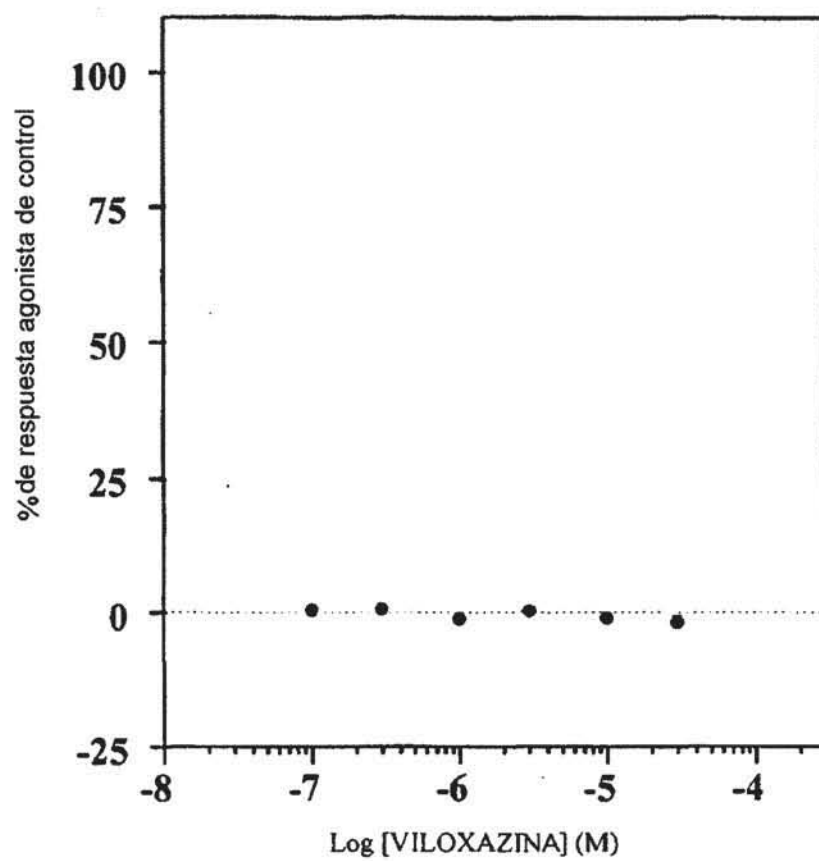


Figura 2

EFFECTO ANTAGONISTA DE VILOXAZINA
EN EL RECEPTOR 5-HT7 HUMANO

CI50 > 3,0E-05 M

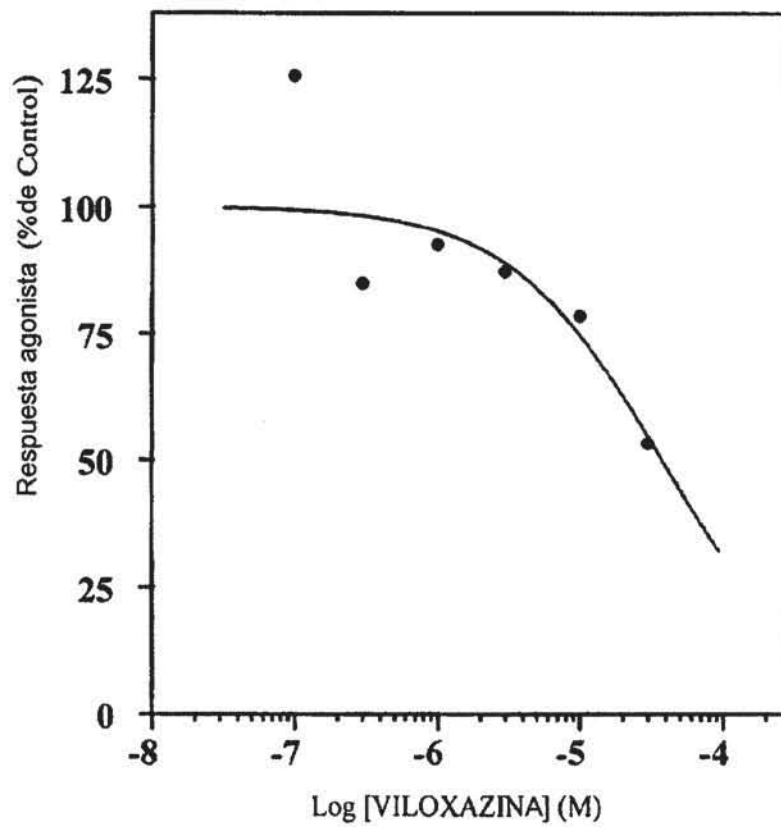


Figura 3

CURVA DE COMPETENCIA OBTENIDA CON
VILOXAZINA EN EL RECEPTOR 5-HT1B

CI50 = 3,8E-06 M
nH = 1,0

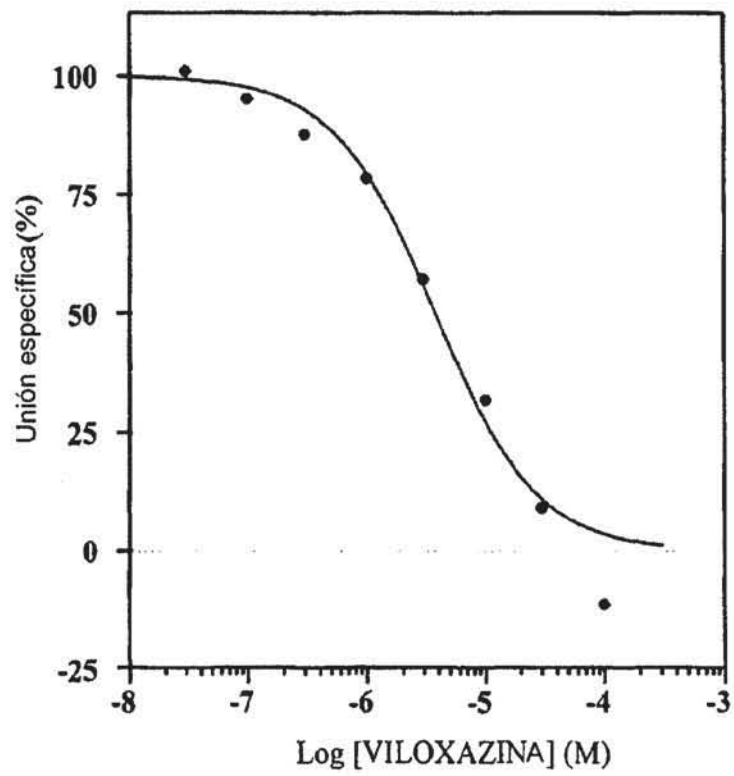


Figura 4

EFFECTO AGONISTA DE VILOXAZINA
EN EL RECEPTOR 5-HT_{1B}

CE50 no calculable

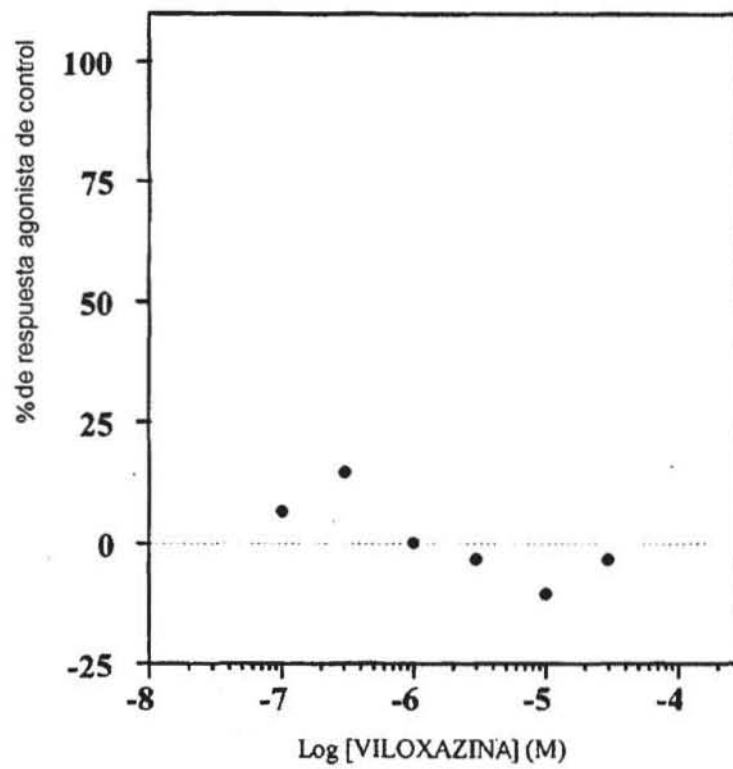


Figura 5

EFFECTO ANTAGONISTA DE VILOXAZINA
EN EL RECEPTOR 5HT1B

CI50 = 1,8E-05 M

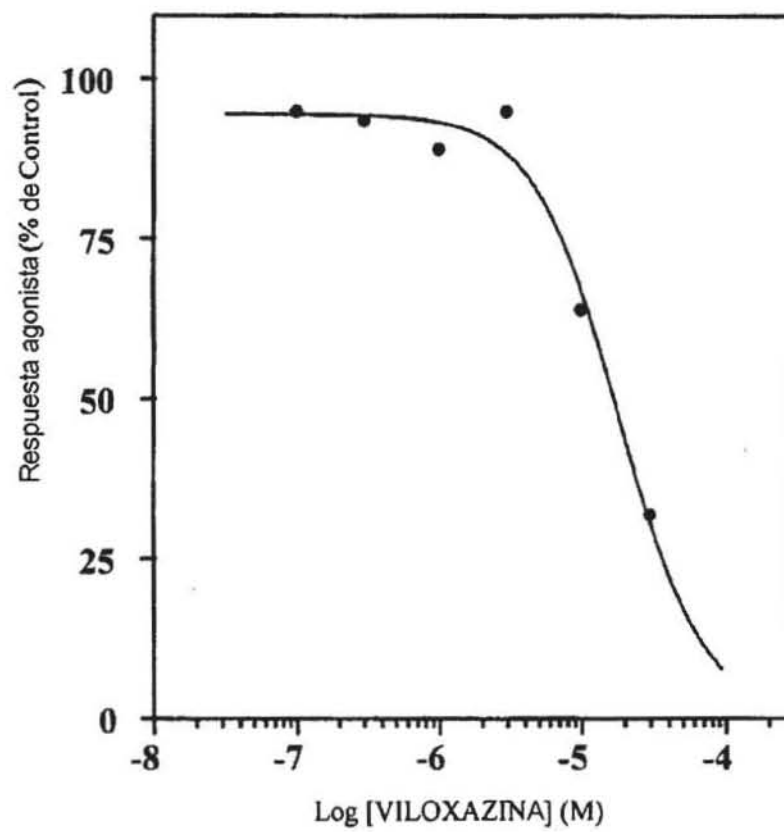


Figura 6