

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 959**

51 Int. Cl.:

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.2008 E 08764779 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2015 EP 2157973**

54 Título: **Un medicamento consistente en un derivado de carboestirilo y donepezilo para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer**

30 Prioridad:

22.05.2007 JP 2007135367

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

17.09.2015

73 Titular/es:

**OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (50.0%)
9, Kanda Tsukasa-machi 2-chome, Chiyoda-ku
Tokyo 101-8535, JP y
JUNTENDO UNIVERSITY (50.0%)**

72 Inventor/es:

ARAI, HEII

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 545 959 T3

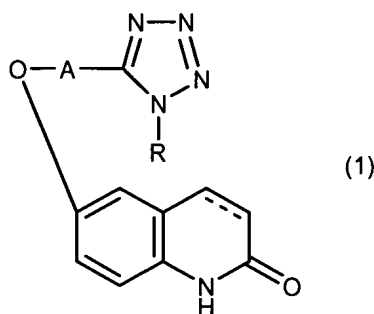
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Un medicamento consistente en un derivado de carboestirilo y donepezilo para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

Campo técnico

La invención se relaciona con un medicamento para uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que contiene, como principios activos, un derivado de carboestirilo de fórmula general:



donde A es un grupo alquileo C₁₋₆, R es un grupo cicloalquilo y la unión entre las posiciones 3 y 4 del esqueleto de carboestirilo es un enlace sencillo o un doble enlace, o una sal del mismo y donepezilo o una sal del mismo.

Técnica anterior

Los derivados de carboestirilo de fórmula (1) o sus sales y los procedimientos para su preparación están desvelados en JP-63-20235-B y JP-55-35019-A. Y es sabido que los derivados de carboestirilo (1) tienen una acción inhibitoria de la agregación plaquetaria, una acción inhibitoria de la fosfodiesterasa (PDE), una acción antiulcerosa, una acción hipotensora y una acción antiflogística, y son útiles como agente antitrombótico, como fármaco para mejorar la circulación cerebral, como agente antiinflamatorio, como fármaco antiulceroso, como fármaco antihipertensor, como fármaco antiasmático, como inhibidor de la fosfodiesterasa, etc. Además, se sabe que los compuestos son también útiles como medicamento para tratar la enfermedad alérgica (JP-5-320050-A). También se sabe que los derivados de carboestirilo (1) son un medicamento para tratar la enfermedad de Alzheimer (JP-2006-518732-A).

Se estimó el número de pacientes que sufren demencia en Japón en 1.890.000 personas y se estimó su índice de prevalencia en un 7,6% en 2005, y por lo tanto el número y el índice han ido aumentando con el avance del envejecimiento de la sociedad. Se entiende que el número de pacientes que sufren enfermedad de Alzheimer (EA) representa más de la mitad del número total de pacientes con demencia.

Se piensa que la mayor parte de la EA corresponde a casos esporádicos, pero se piensa que la EA familiar está incluida en aproximadamente un 10%, que puede desarrollarse por herencia autosómica dominante debido a una mutación sin sentido de un gen, tal como el gen de la proteína precursora de la amiloide, presenilina-1 y presenilina-2. Especialmente, las mujeres son más propensas a padecer EA. El factor de riesgo más importante de la EA es el envejecimiento. El índice de prevalencia de la EA aumenta con la edad, por lo que la mayoría de los casos de EA corresponden a EA de aparición tardía, que se desarrolla a los 65 años de edad o más tarde. Los pacientes con EA pueden mostrar diversas afecciones patológicas dependiendo del trastorno de los neurotransmisores, tales como la acetilcolina, de la formación de placas seniles por acumulación intracerebral de proteína β amiloide, de la acumulación intraneuronal de filamentos anormales consistentes en tau fosforilada y otras sustancias, de la atrofia severa del cerebro por pérdida de células neuronales, etc. Los síntomas principales de la EA incluyen deterioro de la memoria, afasia, deterioro cognitivo, trastorno de la función ejecutiva y síntomas asociados, muchos de los cuales son eufóricos. Sin embargo, algunos síntomas de la EA exhiben condiciones adversas, tales como falta de motivación, depresión, mal humor o mal genio desde el inicio de la aparición.

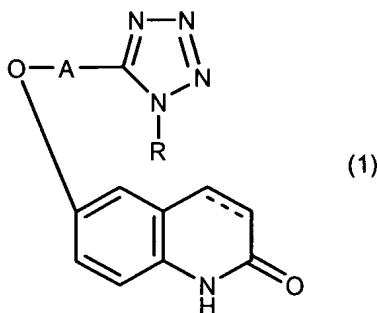
Para los síntomas principales de la EA, se usa ampliamente en la práctica clínica el clorhidrato de donepezilo (denominación comercial: Aricept) (JP-2578475-B). Además, el donepezilo es conocido como agente terapéutico útil para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (US 2004/229913). Para los síntomas asociados, tales como insomnio, mal humor y paranoia, el clorhidrato de donepezilo es también útil como terapia paliativa (Japanese Journal of Psychiatric Treatment, Vol. 21, Suplemento, páginas 302-305, 15 de octubre de 2006, Tsuneyoshi Ohta, Heii Arai). Sin embargo, el efecto de la terapia paliativa con clorhidrato de donepezilo tiende a disminuir al utilizarlo a largo plazo. Por lo tanto, el clorhidrato de donepezilo también tiene el problema de que es difícil suprimir de manera continua y suficiente el desarrollo de la afección patológica, ya que es necesario administrar el medicamento a largo plazo.

Divulgación de la invención

Como se ha mencionado anteriormente, el clorhidrato de donepezilo (denominación comercial: Aricept®) ha sido ampliamente utilizado como medicamento para tratar la enfermedad de Alzheimer; sin embargo, aún se desea desarrollar un medicamento más efectivo para tratar la enfermedad de Alzheimer que pueda suprimir la disminución del efecto terapéutico del clorhidrato de donepezilo por administración a largo plazo.

Los presentes inventores han estudiado a fondo un nuevo medicamento para tratar la enfermedad de Alzheimer y han visto que una combinación o una combinación de fármacos de un derivado de carboestirilo de la anterior fórmula (1), especialmente el 6-[4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)butoxi]-3,4-dihidrocarboestirilo (cilostazol) o una sal del mismo, y donepezilo o una sal del mismo exhibe una excelente acción sinérgica para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, y han logrado entonces la presente invención. Especialmente, los presentes inventores han visto que la combinación de la presente invención podía exhibir un excelente efecto mejorador de la acción del clorhidrato de donepezilo que había disminuido debido a la administración a largo plazo de clorhidrato de donepezilo. Además, la combinación o la combinación de fármacos de la presente invención exhibe una rápida acción y una baja toxicidad y por ello puede ser administrada a largo plazo. La presente invención es también un medicamento útil para tratar la enfermedad de Alzheimer desde el punto de vista de la seguridad.

La presente invención proporciona un medicamento para uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer consistente en un derivado de carboestirilo de fórmula general:



donde A es un grupo alquileo C_{1-6} , R es un grupo cicloalquilo y la unión entre las posiciones 3 y 4 del esqueleto de carboestirilo es un enlace sencillo o un doble enlace, o una sal del mismo y donepezilo o una sal del mismo como principios activos.

En una realización preferida, el medicamento para uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer consiste en 6-[4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)butoxi]-3,4-dihidrocarboestirilo (cilostazol) o una sal del mismo y donepezilo o una sal del mismo como principios activos.

En otra realización preferida, el medicamento para uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer consiste en el derivado de carboestirilo (1) y clorhidrato de donepezilo como principios activos. La presente invención también proporciona el uso del derivado de carboestirilo (1) o una sal del mismo y donepezilo o una sal del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

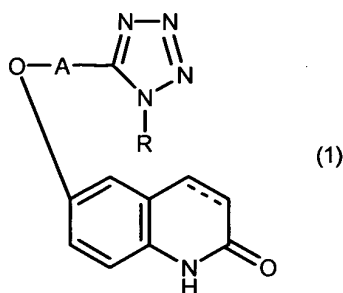
Según la presente invención, la combinación del derivado de carboestirilo (1), especialmente 6-[4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)butoxi]-3,4-dihidrocarboestirilo o una sal del mismo, y clorhidrato de donepezilo exhibe una acción terapéutica y profiláctica efectiva para la enfermedad de Alzheimer.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 representa el efecto terapéutico para la enfermedad de Alzheimer utilizando clorhidrato de donepezilo junto con cilostazol en combinación.

Mejor modo de realización de la invención

El derivado de carboestirilo incluido en el medicamento en combinación con donepezilo o una sal del mismo es un derivado tetrazolilalcoxidiidrocarboestirilo de fórmula:



donde A es un grupo alquileo C₁₋₆, R es un grupo cicloalquilo y la unión entre las posiciones 3 y 4 del esqueleto de carboestirilo es un enlace sencillo o un doble enlace, o una sal del mismo.

En la anterior fórmula (1), el grupo cicloalquilo incluye grupos cicloalquilo C₃-C₈, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El grupo cicloalquilo preferido es ciclohexilo. El grupo alquileo C₁₋₆ incluye metileno, etileno, propileno, tetrametileno, butileno y pentileno, entre los cuales se prefiere el tetrametileno.

El derivado de carboestirilo preferido es 6-[4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)butoxi]-3,4-dihidrocarboestirilo, que ha sido comercializado con la denominación comercial de cilostazol como agente antiplaquetario.

El derivado de carboestirilo (1) puede ser fácilmente convertido en una sal del mismo tratándolo con un ácido farmacéuticamente aceptable. El ácido incluye, por ejemplo, ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido bromhídrico, y ácidos orgánicos, tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico y ácido benzoico.

Estos derivados de carboestirilo (1) y sus sales y los procedimientos para su preparación son desvelados en JP-55-35019-A (relevante para la Patente Estadounidense 4.277.479).

El otro principio activo es donepezilo, cuyo nombre químico es 1-bencil-4-[(5,6-dimetoxiindan-1-on)-2-il]metilpiperazina. Se ha comercializado un clorhidrato del mismo como medicamento para tratar la enfermedad de Alzheimer (clorhidrato de donepezilo, denominación comercial: Aricept®). Este compuesto es desvelado en JP-2578475-B. La 1-bencil-4-[(5,6-dimetoxiindan-1-on)-2-il]metilpiperazina de la invención puede ser fácilmente transformada en una forma de sal de la misma usando un ácido farmacéuticamente aceptable.

El ácido incluye, por ejemplo, ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido bromhídrico, y ácidos orgánicos, tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico y ácido benzoico. Entre ellos, se prefiere un clorhidrato, el clorhidrato de donepezilo.

Estos principios activos, el derivado de carboestirilo (1) o una sal del mismo y donepezilo o una sal del mismo, pueden ser administrados conjuntamente o por separado, al mismo tiempo o en tiempos diferentes. Estos principios pueden ser normalmente usados en una formulación farmacéutica convencional. Estos principios pueden ser entonces preparados en una forma de dosificación unitaria o en formas de dosificación separadas.

La dosis de estos principios activos no se limita a un rango específico. Los derivados de carboestirilo (1) o su sal pueden ser usados en una cantidad de 50 a 200 mg/día para un adulto (50 kg de peso corporal), que se administran una vez al día o de dos a varias veces al día. El donepezilo puede ser usado en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 300 mg/día, preferiblemente de aproximadamente 1 a 10 mg/día, para un adulto (50 kg de peso corporal), que normalmente se administran de una a cuatro veces al día. Cuando estos principios son preparados en una forma de dosificación unitaria, se incorporan en una proporción de 0,025 a 1,0 partes en peso de donepezilo por 1 parte en peso del derivado de carboestirilo (1) o su sal. Y la combinación de fármacos puede incluir la suma de los principios en un 0,1 - 70% (p/p) por preparación, pero no se limita a esto. La forma de dosificación usada para el medicamento de la presente invención incluye, por ejemplo, las formas de dosificación ejemplificadas en JP-10-175864-A, y típicamente una forma de dosificación oral sólida, tal como tabletas y cápsulas, una forma de dosificación oral líquida, tal como jarabes y elixires, una forma de dosificación parenteral, tal como inyecciones, y un inhalante.

El medicamento de la invención, tal como tabletas, cápsulas o líquidos para administración oral, puede ser preparado mediante un método convencional. Las tabletas pueden ser preparadas mezclando el/los principio(s) activo(s) con soportes farmacéuticos convencionales, tales como gelatina, almidones, lactosa, estearato de magnesio, talco y goma arábica. Las cápsulas pueden ser preparadas mezclando el/los principio(s) activo(s) con cargas o diluyentes farmacéuticos inertes y rellenando cápsulas de gelatina dura o cápsulas blandas con la mezcla. Las preparaciones líquidas orales, tales como jarabes o elixires, son preparadas mezclando el/los principio(s) activo(s) con agentes edulcorantes (v.g., sacarosa), conservantes (v.g., metilparabén, propilparabén), colorantes y saborizantes. El medicamento para administración parenteral puede ser también preparado por un método convencional, por ejemplo, disolviendo el/los principio(s) activo(s) del medicamento en un soporte acuoso

esterilizado, preferiblemente agua o una solución salina. El medicamento líquido preferido adecuado para administración parenteral es preparado disolviendo la dosis diaria de los principios activos como se ha mencionado anteriormente en agua y un solvente orgánico y además en un polietilenglicol con un peso molecular de 300 a 5.000, en el que preferiblemente se incorpora un lubricante, tal como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona y alcohol polivinílico. Preferiblemente, las anteriores preparaciones líquidas pueden incluir además un desinfectante (v.g., alcohol bencílico, fenol, timerosal), un fungicida y además eventualmente un agente isotónico (v.g., sacarosa, cloruro de sodio), un anestésico tópico, un estabilizador y un tampón. Con objeto de mantener la estabilidad, se puede poner el medicamento para administración parenteral en cápsulas, seguido de eliminación del medio acuoso mediante una técnica de liofilización convencional. Se puede recuperar el medicamento en un medicamento líquido disolviéndolo en un medio acuoso en el momento de utilizarlo. Los inhalantes pueden ser preparados mediante un método convencional. Es decir, los inhalantes pueden ser preparados llevando el compuesto activo a un estado de polvo o de líquido, mezclándolo con propulsores y/o soportes para inhalantes y cargando un vaporizador apropiado con la mezcla. Habitualmente, se puede usar un vaporizador de polvo mecánico cuando el principio activo es un polvo, y se puede usar un vaporizador, tal como un nebulizador, cuando el compuesto es un líquido. Además, el inhalante puede eventualmente incluir un surfactante, un aceite, un saborizante, una ciclodextrina o un derivado de la misma para su uso cuando sea necesario.

Los ejemplos de los agentes aditivos mencionados anteriormente, de sus procedimientos o de otras cosas incluyen lo que desvela JP-10-175864-A.

Ejemplo

A dos mujeres que padecían enfermedad de Alzheimer (una de 63 años y la otra de 52 años), se les había administrado clorhidrato de donepezilo (Aricept®) a una dosis de 5 mg/día durante 12 meses y 9 meses, respectivamente. Durante el tiempo en que se llevó a cabo la administración, se realizó un examen del estado minimal (EEMM) para las mujeres (Journal of Psychiatric Research. Nov. 1975; 12 (3): 189-98), y se mostró el resultado en la Tabla 1 y en la Figura 1. Al comienzo del experimento (0 meses), se inició la administración de cilostazol a una dosis de 100 mg/día en combinación con clorhidrato de donepezilo. En ese momento, la puntuación del EEMM, que había ido descendiendo hasta entonces, aumentó rápidamente. Según el anterior resultado, se vio que la administración de cilostazol en combinación con clorhidrato de donepezilo puede recuperar el efecto del clorhidrato de donepezilo, que tendía a disminuir debido a la administración a largo plazo de clorhidrato de donepezilo. Y también se ha visto que la combinación de clorhidrato de donepezilo y cilostazol puede proporcionar un potente efecto terapéutico para la demencia, tal como en la enfermedad de Alzheimer.

Tabla 1

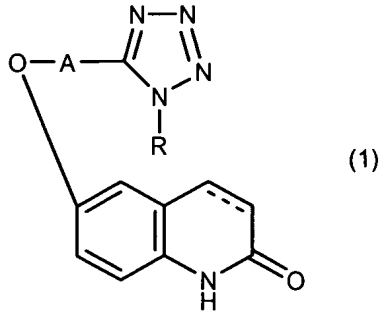
Paciente Nº	Edad	Sexo	Puntuación EEMM						
			-12 M	-9 M	-6 M	-3 M	0 M	1 M	3 M
1	63	Mujer	-	17	17	16	13	15	17
2	52	Mujer	16	13	12	10	6	11	-

M representa "mes(es)".
La administración de cilostazol en la combinación comenzó a los 0 M.

REIVINDICACIONES

1. Un medicamento para uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer que tiene, como principios activos, un derivado de carboestirilo de fórmula general:

5



donde A es un grupo alquileo C₁₋₆, R es un grupo cicloalquilo y la unión entre las posiciones 3 y 4 del esqueleto de carboestirilo es un enlace sencillo o un doble enlace, o una sal del mismo y donepezilo o una sal del mismo.

10

2. El medicamento para uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de la reivindicación 1, donde el derivado de carboestirilo es 6-[4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)butoxi]-3,4-dihidrocarboestirilo o una sal del mismo.

15

3. El medicamento para uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de la reivindicación 1 ó 2, donde la sal de donepezilo es clorhidrato de donepezilo.

4. Uso del derivado de carboestirilo o de una sal del mismo como se indica en la reivindicación 1 ó 2 y de donepezilo o de una sal del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

20

5. El uso de la reivindicación 4, donde la sal de donepezilo es clorhidrato de donepezilo.

Fig. 1

