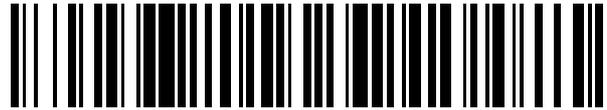


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 557 303**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4965 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

C07D 241/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2009** **E 09770106 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.10.2015** **EP 2292231**

54 Título: **Agente terapéutico para la estenosis del canal espinal**

30 Prioridad:

23.06.2008 JP 2008162638

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

25.01.2016

73 Titular/es:

NIPPON SHINYAKU CO., LTD. (100.0%)
14, Kisshoin Nishinoshō Monguchicho Minami-ku
Kyoto-shi Kyoto 601-8550, JP

72 Inventor/es:

KUWANO, KEIICHI

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 557 303 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

Agente terapéutico para la estenosis del canal espinal

5 [Ámbito técnico]

La presente invención se refiere a un agente para el tratamiento de la estenosis del canal espinal, que contiene un derivado heterocíclico, en concreto los compuestos ácido 2-{4-[N-(5,6-difenilpirazin-2-il)-N-isopropil-amino]butiloxi}-acético ("compuesto B") y 2-{4-[N-(5,6-difenilpirazin-2-il)-N-isopropilamino]butiloxi}-N-(metilsulfonil)acetamida ("compuesto A").

[Estado técnico anterior]

15 La estenosis del canal espinal es una enfermedad con varios síntomas que aparecen a causa de la compresión de tejidos nerviosos tales como la raíz nerviosa o la cauda equina, debida al estrechamiento del canal espinal producido por la degeneración hipertrófica de la columna vertebral o del ligamento amarillo que constituye el canal espinal o por la proyección del disco intervertebral. Según la zona estrechada, la estenosis del canal espinal se clasifica como estenosis del canal espinal cervical, estenosis del canal espinal torácico, estenosis del canal espinal lumbar, estenosis difusa del canal espinal, estenosis sacra, etc. Como ejemplos de sus síntomas cabe citar lumbago, dolor de las extremidades inferiores, entumecimiento, etc., a causa de la compresión de los nervios. En el caso concreto de la compresión de la cauda equina los síntomas de lumbago, dolor de las extremidades inferiores, insensibilidad, sensación de cataplexia se vuelven más intensos al andar.

25 Como agente de tratamiento de la estenosis del canal espinal lumbar, que es una de las estenosis del canal espinal, se conoce el limaprost, un derivado de la prostaglandina E1 que se ha usado para aliviar los síntomas subjetivos de la estenosis del canal espinal lumbar (tales como dolor o adormecimiento de las extremidades inferiores) y mejorar la capacidad de andar.

30 Por otra parte ya se ha indicado que el presente derivado heterocíclico (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es útil para el tratamiento de la hipertensión pulmonar o de la arteriosclerosis obstructiva como agonista del receptor de PGI₂ (véase por ejemplo el documento de patente 1).

Documento de patente 1: folleto de la publicación internacional WO 02/088084.

35 [Revelación de la presente invención]

[Problemas que debe resolver la presente invención]

40 El principal objetivo de la presente invención es proporcionar un nuevo agente para el tratamiento de la estenosis del canal espinal.

[Medios para resolver los problemas]

45 El presente inventor ha encontrado que el presente derivado heterocíclico (1) es capaz de mejorar la alteración de la marcha causada por compresión de la cauda equina en ratas y ha formalizado la presente invención.

Un ejemplo de la presente invención es un agente para el tratamiento de la estenosis del canal espinal que contiene el presente derivado heterocíclico (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo.

50 [Descripción breve de la figura]

[Fig. 1]

55 La fig. 1 muestra el efecto de la 2-{4-[N-(5,6-difenilpirazin-2-il)-N-isopropilamino]butiloxi}-N-(metilsulfonil)acetamida (a la cual se alude de aquí en adelante como "compuesto A") para mejorar la incapacidad de andar, tomando como modelo ratas afectadas de dicha discapacidad a consecuencia de la compresión de la cauda equina. La ordenada muestra la distancia recorrida (m) y la abscisa los días transcurridos desde la operación. Las marcas circulares, cuadradas y triangulares en el gráfico representan respectivamente los grupos de operación simulada, de control y de administración del fármaco.

60 El presente derivado heterocíclico (1) se puede sintetizar por el proceso mencionado en el documento de patente 1 arriba citado (folleto de publicación internacional WO 02/088084.).

65 Aunque el presente derivado heterocíclico (1) se puede usar como agente farmacéutico solo en forma de base o ácido libre, también es posible emplearlo en forma de una sal farmacéuticamente aceptable obtenida mediante un método conocido.

Como ejemplos de "sal" cuando el presente derivado heterocíclico (1) tiene basicidad cabe mencionar una sal con un ácido inorgánico tal como los ácidos clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, fluorhídrico o bromhídrico y con un ácido orgánico tal como los ácidos acético, tartárico, láctico, cítrico, fumárico, maleico, succínico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluensulfónico, naftalensulfónico o canforsulfónico.

5 Como ejemplos de "sal" cuando el presente derivado heterocíclico (1) tiene acidez cabe mencionar sales de metal alcalino tales como las de sodio o potasio y sales de metal alcalinotérreo como las de calcio.

10 El presente derivado heterocíclico (1) tiene isómeros geométricos (sustancias Z y E) y cada uno de ellos y la mezcla de los mismos también se incluye en el presente derivado heterocíclico (1). Algunos de los presentes derivados heterocíclicos (1) tienen carbono(s) simétrico(s) y cada uno de sus isómeros ópticos y sus mezclas racémicas se incluyen también en el presente derivado heterocíclico (1). Un isómero óptico se puede producir sometiendo la sustancia racémica preparada como arriba a un método conocido de resolución óptica, con el empleo de un ácido ópticamente activo (como los ácidos tartárico, benzoiltartárico, mandélico o 10-canforsulfónico) para la basicidad o
15 utilizando como material un compuesto ópticamente activo preparado con anterioridad.

El agente de la presente invención para el tratamiento de la estenosis del canal espinal se puede usar para mejorar síntomas tales como parálisis, embotamiento de la percepción sensorial, dolor, somnolencia, menor capacidad de andar, etc., relacionados con estenosis del canal espinal cervical, estenosis del canal espinal torácico, estenosis del canal espinal lumbar, estenosis difusa del canal espinal o estenosis sacra. El agente se prefiere especialmente para los síntomas relacionados con la estenosis del canal espinal lumbar (tales como dolor o adormecimiento de las extremidades inferiores o menor capacidad de andar).

20 El agente de la presente invención para el tratamiento de la estenosis del canal espinal es el presente derivado heterocíclico (1) tal cual o un agente que contiene dicho derivado en un vehículo farmacéuticamente aceptable, no tóxico e inerte, en una proporción del 0,01 al 99,5% o preferiblemente del 0,5 al 90%.

Como ejemplos del vehículo cabe señalar los diluyentes sólidos, semisólidos o líquidos, las cargas y otros agentes auxiliares de las formulaciones farmacéuticas. Se pueden utilizar solos o como mezcla de dos o más de ellos.

30 El agente de la presente invención para el tratamiento de la estenosis del canal espinal se puede presentar en cualquier forma de preparado de administración oral, por ejemplo en polvo, cápsulas, tabletas, tabletas recubiertas de azúcar, granulados, polvo diluido, suspensión, líquido, jarabe, elixir o pastillas, y parenteral, como por ejemplo inyecciones o supositorios en una dosis unitaria sólida o líquida. También se puede formular como un preparado de liberación prolongada. Entre ellos se prefieren especialmente preparados de administración oral como las tabletas.

35 El polvo se puede preparar reduciendo el presente derivado heterocíclico (1) a un tamaño apropiado de finura.

40 El polvo diluido se puede preparar reduciendo el presente derivado heterocíclico (1) a un tamaño apropiado de finura y mezclándolo luego con un vehículo farmacéutico de finura similar, tal como un hidrato de carbono comestible (p.ej. almidón y manitol). Opcionalmente pueden añadirse agentes aromatizantes, conservantes, dispersantes, colorantes, perfume, etc.

45 Las cápsulas se pueden elaborar rellenando la envoltura de una cápsula como las de gelatina con el polvo o el polvo diluido preparado del modo arriba descrito o con gránulos que se mencionarán en el punto dedicado a las tabletas. También se pueden elaborar mezclando el polvo o el polvo diluido preparado del modo arriba descrito con un agente lubricante o fluidificante como sílice coloidal, talco, estearato magnésico, estearato cálcico o polietilenglicol sólido y efectuando después la operación de rellenado. La eficacia del producto farmacéutico al ingerir las cápsulas puede mejorarse añadiendo un agente disgregante o solubilizante tal como carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, croscarmelosa sódica, carboximetilalmidón de sodio, carbonato cálcico o carbonato sódico. El polvo finamente dividido del presente derivado heterocíclico (1) también se puede suspender o dispersar en aceite vegetal, en polietilenglicol, en glicerina o en un surfactante y luego envolverlo con una lámina de gelatina para preparar una cápsula blanda.

50 Las tabletas se pueden elaborar preparando una mezcla en polvo por adición de una carga al presente derivado heterocíclico (1), previamente pulverizado, que luego se divide en gránulos o fragmentos a los que se añade un agente disgregante o un lubricante y después se comprime en forma de tabletas.

55 La mezcla en polvo se puede preparar mezclando un derivado heterocíclico (1) bien pulverizado con un diluyente o con una base. En caso necesario se puede agregar un aglutinante (tal como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, gelatina, polivinilpirrolidona o poli(alcohol vinílico), un agente retardante de la disolución (tal como parafina), un agente de reabsorción (tal como una sal cuaternaria), un adsorbente (tal como bentonita o caolín), etc.

60 La mezcla en polvo se puede preparar en gránulos, primero humectándola con un aglutinante, como por ejemplo jarabe, pasta de almidón, goma arábiga, solución de celulosa o solución polimérica, y luego homogenizando por

agitación, tras lo cual se seca y se muele. En vez de convertir el polvo directamente en gránulos también es posible aplicarlo a una máquina tableteadora y moler la masa parcialmente moldeada para hacer gránulos. La adición de un lubricante tal como ácido esteárico, estearato, talco o aceite mineral a los gránulos directamente preparados puede evitar que éstos se peguen entre sí.

5 Las tabletas también se pueden elaborar mezclando el presente derivado heterocíclico (1) con un vehículo inerte líquido y luego hacer directamente las tabletas sin efectuar los pasos previos de preparación de gránulos o masas arriba descritos.

10 Las tabletas ya elaboradas se pueden recubrir con una película o con azúcar. También cabe la posibilidad de aplicar una capa protectora transparente o semitransparente formada por una película hermética de goma laca, por una película que contenga azúcar o material polimérico, o por una película pulida compuesta por cera.

15 En otros preparados de administración oral como líquidos, jarabes, pastillas o elixires también se pueden elaborar dosis unitarias en las cuales una cantidad predeterminada de ellas contiene una proporción prefijada del presente derivado heterocíclico (1).

20 El jarabe se puede elaborar disolviendo el presente derivado heterocíclico (1) en una solución acuosa apropiada de saborizante. El elixir se puede elaborar con un vehículo alcohólico no tóxico.

La suspensión se puede elaborar dispersando el presente derivado heterocíclico (1) en un vehículo no tóxico. En caso necesario se puede añadir un agente solubilizante o un emulsionante (tal como alcohol isoestearílico etoxilado o éster de polioxietileno-sorbitol), un conservante o un saborizante (tal como menta o sacarina).

25 Si es preciso, la formulación de dosis unitarias de administración oral se puede elaborar en forma de microcápsulas. La formulación también se puede recubrir o sumergir en polímero o en cera para obtener un producto farmacéutico de acción prolongada o de liberación constante del ingrediente activo.

30 El preparado parenteral puede estar en forma de una dosis unitaria líquida, como por ejemplo una solución o una suspensión, para inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa. El preparado parenteral se puede elaborar suspendiendo o disolviendo una cantidad predeterminada del presente derivado heterocíclico (1) en un vehículo líquido inerte no tóxico que sirva para inyectar - tal como un medio acuoso u oleoso - y esterilizando después la suspensión o solución. Se le puede añadir una sal o solución salina no tóxica para que la solución inyectable sea isotónica. También se puede añadir un estabilizante, un conservante, un emulsionante y similares.

35 El supositorio se puede elaborar disolviendo o suspendiendo el presente derivado heterocíclico (1) en un sólido de bajo punto de fusión soluble o insoluble en agua, tal como polietilenglicol, manteca de cacao, grasa/aceite semi-sintético (tal como Witepsol (marca comercial registrada)), ésteres superiores (como el palmitato de miristilo) o una mezcla de ellos.

40 La dosis del agente de la presente invención para el tratamiento de la estenosis del canal espinal pueden variar en función del estado del paciente, tal como su peso corporal o su edad, de la vía de administración o del grado de los síntomas, pero en general una cantidad del presente derivado heterocíclico (1) comprendida en un intervalo de 0,001 mg hasta 100 mg/día es adecuada para un adulto, con mayor preferencia entre 0,01 mg y 10 mg. En algunos casos puede ser suficiente una dosis menor que la indicada arriba o se puede necesitar una dosis superior a ella. También es posible administrarlo una o varias veces al día o con un intervalo de uno a varios días.

[Ejemplos]

50 La presente invención se ilustra a continuación con más detalle mediante los siguientes ejemplos experimentales, aunque su alcance no está limitado por los intervalos ahí mencionados.

Ejemplo experimental 1

55 (1) Métodos

Se sometieron ratas Wistar (macho, de siete semanas de edad) (Charles Liver, Japón) a un entrenamiento de andar una vez al día durante tres o cuatro días seguidos, usando una cinta de correr (fabricada por Muromachi Kikai). El último día del entrenamiento se agruparon los animales y al día siguiente se midió el tiempo de andadura y luego se efectuó una operación simulada o una intervención descrita en i) para comprimir la cauda equina. Los días tercero, séptimo, decimocuarto y vigesimoprimeros después de la operación se midió el tiempo de andadura. Tomando como base el tiempo de andadura medido se calculó la distancia recorrida.

65 Después de medir el tiempo de andadura al tercer día, el grupo operado para comprimir la cauda equina se dividió en un grupo de control y en un grupo de tratamiento con fármaco, basándose en las distancias recorridas el día en que se realizó la operación y el tercer día tras la operación.

Luego se administró una solución acuosa de metilcelulosa 0,5% p/v por vía oral al grupo de la operación simulada y al grupo de control, dos veces al día hasta el 13° o 20° día tras la operación, mientras que el grupo de tratamiento con fármaco recibió oralmente del mismo modo una suspensión que contenía 0,2 mg/ml del compuesto A (medio: solución acuosa de metilcelulosa 0,5% p/v).

5

i) Método de operación para comprimir la cauda equina

La operación para comprimir la cauda equina se llevó a cabo de acuerdo con un procedimiento de Takenobu y otros (Kiso to Rinsho, vol. 30, páginas 213 a 219, 1996).

10

Las ratas se anestesiaron con pentobarbital sódico y se les afeitó el pelo de la espalda; se practicó una incisión en la parte lumbar, dejando al descubierto la zona entre la cuarta y la sexta vértebras lumbares. Después de extirpar el quinto proceso espinal se practicaron unos orificios de tamaño adecuado para la inserción de caucho de silicona (altura x longitud x anchura = 1 x 4 x 1,25 mm), usando una pieza manual colocada con fresa de diamante (fabricada por Minister) en dos sitios (cerca del límite entre la cuarta y la quinta vértebras lumbares y cerca del límite entre la quinta y la sexta vértebras lumbares). Una vez insertado el caucho de silicona en cada uno de los canales de la cuarta y sexta vértebras lumbares se suturó el sitio extirpado. Se efectuó la misma intervención para el grupo de la operación simulada y el sitio extirpado se suturó sin inserción de caucho de silicona. El sitio extirpado se trató con una cantidad conveniente de terramicina (producida por Pfizer). Además se disolvió Viccillin S para inyectables (producida por Otsuka Seiyaku) en 2,5 ml de una solución salina fisiológica (elaborada por Otsuka Seiyaku) y 0,5 ml de la misma se inyectaron por vía intramuscular en el cuarto trasero.

15

20

ii) Método para medir el tiempo de andadura

25

Se pusieron tres hasta cinco ratas sobre una cinta corredera en posición horizontal y se puso en marcha la cinta. La cinta corredera se programó de manera que arrancara a una velocidad de 10 m/min y se acelerara 5 m/min cada tres minutos, y se parara automáticamente después de 30 minutos de funcionamiento. La aceleración al arrancar y en los momentos de cambio de velocidad fue de 1 m/s² y se consideró que la aceleración tuvo lugar inmediatamente y se alcanzó la siguiente velocidad. Cuando las ratas se pusieron totalmente sobre el dispositivo de estimulación eléctrica se juzgó que era imposible andar y el tiempo transcurrido entre el arranque de la cinta corredera y la imposibilidad de andar se definió como el tiempo de andadura. El tiempo de andadura de una rata que continuó andando durante 30 minutos se definió como 30 minutos.

30

iii) Método de entrenamiento para andar

35

Se puso en marcha la cinta corredera y se midió el tiempo de andadura de cada rata con un temporizador. Cuando el tiempo de andadura fue inferior a 24 minutos se forzó a la rata a continuar andando para producir el efecto de entrenamiento y en el momento de la imposibilidad de andar de nuevo después de 24 minutos se dio por terminado el entrenamiento de la rata.

40

(2) Resultados

Tal como muestra la fig. 1 la incapacidad de andar debido a la compresión de la cauda equina mejoró de manera significativa al administrar el compuesto A.

45

Para realizar la evaluación, el grupo de control se valoró mediante una prueba de Welch frente al grupo de operación simulada (##: $p < 0,01$). El grupo tratado con fármaco se valoró mediante una prueba t. o de Welch frente al grupo de control (**: $p < 0,01$).

50

Ejemplo experimental 2

El modelo murino de estenosis del canal espinal está generado por una versión del método descrito en el documento (Pain Medicine 2002; 94: 1537-41). Luego se administra a la rata el compuesto A o el compuesto B y se determina un cambio en el flujo sanguíneo de la médula espinal para valorar el efecto terapéutico del compuesto A o del compuesto B.

55

Ejemplo experimental 3

El modelo canino de compresión de la cauda equina está generado por una versión del método descrito en el documento (SPINE 2008; 33: 2605-11). Después se administra al perro el compuesto A o el compuesto B y se determina un cambio en la velocidad de la conducción nerviosa o en el flujo sanguíneo de la médula espinal para valorar el efecto terapéutico del compuesto A o del compuesto B.

60

Ejemplo experimental 4

65

El modelo murino de compresión de la raíz nerviosa L5 está generado por una versión del método descrito en el documento (J Orthopaedic Research 2005; 23: 420-24). Después se administra a la rata el compuesto A o el compuesto B y se determina un cambio en el flujo sanguíneo del ganglio de la raíz dorsal para valorar el efecto terapéutico del compuesto A o del compuesto B.

5

Ejemplo experimental 5

Se trata una rata con el compuesto A o el compuesto B. Después se determina un cambio en el flujo sanguíneo del nervio ciático mediante el método descrito en el documento (Evidence-based complementary and alternative medicine [*Medicina complementaria y alternativa basada en las pruebas*] 2008; 5: 133-43) para valorar el efecto terapéutico del compuesto A o del compuesto B.

10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Agente para emplear en el tratamiento de la estenosis del canal espinal, que contiene ácido 2-{4-[N-(5,6-difenilpirazin-2-il)-N-isopropil-amino]butiloxi}-acético o 2-{4-[N-(5,6-difenilpirazin-2-il)-N-isopropilamino]butiloxi}-N-(metilsulfonyl)acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo.
- 10 2. El agente de la reivindicación 1 para el empleo según la misma, siendo la estenosis del canal espinal una estenosis del canal espinal cervical, estenosis del canal espinal torácico, estenosis del canal espinal lumbar, estenosis difusa del canal espinal o estenosis sacra.
3. El agente de la reivindicación 1 para el empleo según la misma, siendo la estenosis del canal espinal una estenosis del canal espinal lumbar.

[Fig. 1]

