

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 558 701**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4164 (2006.01)

A61K 31/4045 (2006.01)

A61P 25/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.03.2010 E 10707741 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.10.2015 EP 2400986**

54 Título: **Tratamientos potenciados de la migraña basados en miméticos de grelina**

30 Prioridad:

27.02.2009 US 156129 P

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

08.02.2016

73 Titular/es:

**HELSINN HEALTHCARE S.A. (100.0%)
Via Pian Scairolo, 9
6912 Lugano / Pazzallo, CH**

72 Inventor/es:

POLVINO, WILLIAM J.

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 558 701 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

Tratamientos potenciados de la migraña basados en miméticos de grelina

Antecedentes de la invención

5 Las migrañas están extendidas en la población y pueden tener un impacto significativo sobre la salud y la calidad de vida de un individuo. Solo en EE.UU., el 18 % de las mujeres y el 6 % de los varones refieren haber tenido al menos un episodio de migraña en el año anterior (Silberstein, "Migraine". Lancet 2004; 363:381 – 391). Las migrañas también pueden tener un impacto económico debido a los gastos médicos y a la reducción o pérdida de productividad laboral. Las migrañas generalmente afectan a adultos jóvenes, la principal población de la fuerza de trabajo. La naturaleza impredecible o periódica de las migrañas puede dar lugar a una pérdida temporal de la
10 productividad laboral o a incapacidad laboral extendida, por no mencionar que interfiere con las actividades normales de un individuo.

15 Generalmente, una migraña da lugar a un tipo específico de cefalea vascular caracterizado por un dolor de cabeza moderado o intenso, a menudo descrito por los que lo sufren como pulsante o de vibración, que dura hasta 4 – 72 horas cuando no se trata. El dolor de una migraña a menudo se localiza en un lado de la cabeza (es decir, unilateral), aunque el dolor puede estar presente en ambos lados de la cabeza (es decir, bilateral). Los dolores de cabeza de migraña también se acompañan de al menos uno o más síntomas, incluidos una sensibilidad extrema a los estímulos (por ejemplo, la luz y el sonido), molestias gastrointestinales y alteraciones visuales o aura.

20 Dado que los acontecimientos que contribuyen a la migraña todavía no se conocen bien, la prevención y la evitación de los desencadenantes normalmente no son eficaces en el control de las migrañas. Más normalmente, los que sufren migraña dependen del control de los síntomas o tratamientos abortivos para aliviar los dolores de cabeza individuales. A pesar de los continuos avances en el tratamiento de la migraña, la mayoría de los tratamientos existentes funcionan lentamente, tienen una eficacia limitada o tienen efectos secundarios indeseables.

25 El sumatriptán y otras moléculas de triptán representan el tratamiento de referencia dominante contra los ataques de migraña. El sumatriptán es un agonista del receptor de la serotonina (5-HT_{1B/1D}) que produce constricción de los vasos sanguíneos craneales. El sumatriptán está ampliamente prescrito en Estados Unidos y en todo el mundo como tratamiento para los dolores de cabeza de migraña aguda con o sin aura en adultos. El succinato de sumatriptán está comercializado como Imitrex® en las formas de dosificación en comprimidos, pulverización nasal e inyectable. Doenicke y col., Lancet, 1988, Vol. 1.1309 – 11; y Feniuk y Humphrey, Drug Development Research, 1992, 26, 235 – 40. Otros triptanes comercializados que actúan como agonistas del receptor 5-HT_{1B/1D} incluyen rizatriptán, eletriptán, zolmitriptán, naratriptán, almotriptán y frovatriptán.
30

35 Se ha notificado que los triptanes sufren varias desventajas, incluyendo la recurrencia de la migraña. En particular, se ha observado que la migraña en pacientes tratados con sumatriptán a menudo reaparece a las 8 o 24 horas de un tratamiento inicial. Para superar este problema, Plachetka y col., en la patente de Estados Unidos n.º: 6.060.499, han propuesto combinar el sumatriptán con un AINE de acción prolongada como el naproxeno sódico. De acuerdo con Plachetka, "la adición de un AINE de acción prolongada a un agonista de 5-HT prolonga el periodo de acción anti-migraña eficaz y previene la recurrencia del dolor de cabeza (o "migrañas de rebote"), cualquiera que sea su causa. Véanse también Smith y col., HEADACHE 2005;45:983 – 91; y la patente de Estados Unidos n.º: 6.384.034 de Simitchieva y col. (que proponen una combinación de sumatriptán o rizatriptán y un inhibidor selectivo de la COX-2 como rofecoxib o celecoxib.)"

40 Los triptanes también pueden sufrir un perfil farmacocinético lento y en consecuencia, un efecto terapéutico retardado. En adultos sanos el sumatriptán requiere, de media, 2,0 horas tras la administración, para alcanzar su concentración máxima en el plasma. Durante un ataque de migraña, la absorción se ralentiza todavía más y no se alcanzan las concentraciones máximas en sangre hasta 2,5 horas tras la administración. Véase la ficha técnica de Imitrex® comprimidos. Los investigadores han propuesto que este mayor tiempo de absorción se debe a una
45 ralentización del tracto gastrointestinal, pero las intervenciones terapéuticas basadas en dicha motilidad gastrointestinal retardada siguen siendo evasivas. Véase De Ponti y col., FUNCT NEUROL. 2000; 15 Supl. 3:43 – 9.

50 Para superar esta acción retardada, Maichle y col. (documento WO 2007/127207) han propuesto combinar el triptán con diclofenaco en una forma de dosificación formulada especialmente que aceleran la absorción de diclofenaco en el tracto GI. Se dice que la combinación proporciona un alivio rápido a través del diclofenaco, en solo 15 minutos, antes de que el triptán pueda ejercer su efecto. Aunque la forma de dosificación tiene alguna utilidad, todavía no ha resuelto el problema de la absorción del triptán y el efecto terapéutico retardado que se consigue con el triptán.

55 De acuerdo con lo anterior, es un objeto de la presente invención mejorar la tasa de absorción de triptanes y otras medicaciones para la migraña cuando se administran por vía oral. Otro objeto es mejorar la velocidad de absorción de los triptanes y otros medicamentos para la migraña cuando se administran por vía oral durante un ataque de migraña.

Otro objeto más es tratar los síntomas asociados con la migraña usando un régimen farmacológico combinado, para proporcionar un alivio mayor que el conseguido usando un triptán u otro medicamento para la migraña de forma

individual.

Por tanto, otro objeto es la provisión de un régimen farmacológico combinado que trata uno o más síntomas a menudo asociados con la migraña más rápido que un triptán u otro medicamento para la migraña de forma individual, en el que dichos síntomas se seleccionan de náuseas, fotofobia, fonofobia, dolor y cefalea de rebote.

- 5 En otra realización, el régimen farmacológico combinado que trata uno o más síntomas a menudo asociados con la migraña mejor que un triptán u otro medicamento para la migraña de forma individual, en el que dichos síntomas se seleccionan de náuseas, fotofobia, fonofobia, dolor y cefalea de rebote.

Sumario de la invención

- 10 La presente invención es útil para tratar a un sujeto que tiene una migraña o prevenir una migraña en un sujeto que tiene antecedentes de migraña o está en riesgo de desarrollar una migraña mediante la coadministración de un mimético de la grelina de la presente invención y un fármaco para la migraña, de modo que se potencia la velocidad de absorción y/o el efecto terapéutico del fármaco para la migraña.

- 15 Por tanto, en una realización la invención proporciona anamorelina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento de la migraña en un sujeto, administrándose a dicho sujeto un agonista del receptor de serotonina 5-HT_{1B/1D} seleccionado de sumatriptán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de anamorelina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un agonista del receptor de serotonina 5-HT_{1B/1D} seleccionado de sumatriptán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 Este y otros objetos, características y ventajas de la invención se harán evidentes a partir de la siguiente descripción más concreta de formas de realización preferidas de la invención.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se puede entender más fácilmente mediante referencia a la siguiente descripción detallada de realizaciones preferidas de la invención y los ejemplos incluidos en ella.

Definiciones

- 25 Como se usa en la presente memoria descriptiva reivindicaciones, las formas en singular uno, “una” y el/la incluyen las referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por ejemplo, el término un excipiente farmacéutico puede hacer referencia a uno o más excipientes farmacéuticos para su uso en las formulaciones y procedimientos divulgados en el presente documento.

- 30 Cuando las dosis se indican para un fármaco y su sal, se entenderá que la dosis calculada se basa en el peso molecular del fármaco base, sin incluir el peso del resto de sal, a menos que se indique lo contrario en el presente documento. Por tanto, el peso del resto clorhidrato en la anamorelina clorhidrato se excluiría del cálculo.

Cuando los intervalos se proporcionan especificando el límite inferior de un intervalo por separado del límite superior del intervalo, se entenderá que el intervalo se puede definir combinando de forma selectiva uno cualquiera de las variables del límite inferior con una cualquiera de las variables del límite superior que es matemáticamente posible.

- 35 Cuando se usa en el presente documento, el término “aproximadamente” compensará la variabilidad permitida en la industria farmacéutica e inherente en los productos farmacéuticos, tales como las diferencias en la concentración del producto debido a la variación en la fabricación y la degradación del producto inducida por el tiempo. El término permite cualquier variación que, en la práctica de la farmacéutica, permitiría que el producto evaluado se considerara bioequivalente de la concentración citada.

- 40 “Sujeto”, como se usa en el presente documento, se refiere a animales, tales como mamíferos, incluidos, entre otros, primates, (por ejemplo seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, cerdos, perros, gatos, conejos, cobayas, ratas, ratones u otras especies bovinas, ovinas, equinas, caninas, felinas, roedores o murinas. En una realización preferida, el mamífero es un ser humano.

- 45 Como se usa en el presente documento, “tratar” y “tratamiento” se refieren a disminuir, reducir, suprimir, atenuar, disminuir, detener, estabilizar o eliminar el desarrollo, progresión o estado de una enfermedad o trastorno. En el contexto de la invención, los procedimientos, composiciones farmacéuticas y kits de la invención se pueden usar para reducir o eliminar una migraña o síntomas de una migraña, por ejemplo dolor de cabeza, molestias gastrointestinales, sensibilidad a estímulos, en un sujeto.

- 50 Como se usa en el presente documento, “prevenir” y “prevención” hacen referencia a una disminución en la aparición de un trastorno o a una disminución en el riesgo de adquirir un trastorno o sus síntomas asociados en un sujeto. En el contexto de la invención, los procedimientos y composiciones de la invención se pueden usar para prevenir una migraña o síntomas asociados con una migraña en un sujeto. La prevención puede ser completa, por

ejemplo, la ausencia total de una migraña y/o sus síntomas. La prevención también puede ser parcial, de modo que la probabilidad de la aparición de la migraña es menos probable que se produzca que si el sujeto no hubiera recibido la presente invención.

Discusión

5 La presente invención es útil para tratar a un sujeto que tiene una migraña (por ejemplo, migrañas comunes o migrañas clásicas) y para prevenir una migraña en un sujeto que tiene antecedentes de migrañas o está en riesgo de desarrollar una migraña. Esto implica coadministrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de anamorelina y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor de serotonina 5-HT_{1B/1D}, es decir sumatriptán. El agonista del receptor de serotonina 5-HT_{1B/1D} se puede administrar como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 La presente invención es útil adicionalmente para tratar las molestias gastrointestinales y otras afecciones causadas por una migraña. Las molestias gastrointestinales incluyen uno o más de los síntomas de estasis gástrica, emesis, náuseas o vómitos. Esto implica administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de anamorelina y al menos un agonista del receptor de serotonina 5-HT_{1B/1D}, es decir sumatriptán. La citada anamorelina y el citado agonista del receptor de serotonina 5-HT_{1B/1D} se pueden administrar como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 La invención proporciona adicionalmente composiciones farmacéuticas para el tratamiento de las migrañas que comprende anamorelina y un agonista del receptor de serotonina 5-HT_{1B/1D}, es decir sumatriptán. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender además uno o más de un sedante, vasoconstrictor o cafeína. Aunque preferentemente se coadministra como una única composición farmacéutica, la citada anamorelina y el agonista del receptor de serotonina 5-HT_{1B/1D} se pueden coadministrar individualmente.

Migraña

20 Como se usa en el presente documento, el término "migraña" hace referencia a un trastorno neurológico caracterizado por un dolor de cabeza, o dolor de cabeza de migraña y síntomas acompañantes. No obstante, el término "migraña" también puede describir un trastorno neurológico que abarca dichos síntomas sin dolor de cabeza, por ejemplo migraña sin dolor de cabeza y migraña abdominal. Otros tipos de dolores de cabeza que se desea incluir dentro del alcance de la invención y a los que se hace referencia en el presente documento como migrañas incluyen migrañas espontáneas, migrañas inducidas visualmente, migrañas en el periodo interictal, síndromes periódicos de la infancia, migraña retiniana y probables migrañas.

30 Generalmente una migraña da lugar a un tipo específico de cefalea vascular caracterizado por un dolor de cabeza moderado o intenso, a menudo descrito por los que lo sufren como pulsante o de vibración, que dura hasta 4 – 72 horas cuando no se trata. El dolor de una migraña a menudo se localiza en un lado de la cabeza (es decir, unilateral), aunque el dolor puede estar presente en ambos lados de la cabeza (es decir, bilateral). Los dolores de cabeza de migraña también se acompañan de al menos uno o más síntomas, incluidos una sensibilidad extrema a los estímulos (por ejemplo, la luz y el sonido), molestias gastrointestinales (por ejemplo, náuseas y vómitos) y alteraciones visuales o aura.

35 Los dos tipos más prevalentes de migrañas son la "migraña común" y la "migraña clásica". Las migrañas comunes las experimentan aproximadamente dos tercios de los que sufren migraña. Se estima que las migrañas clásicas se producen en aproximadamente de un quinto a un tercio de los que sufren migrañas. La principal diferencia entre los dos tipos de migraña es la aparición de fenómenos neurológicos que preceden o acompañan a la migraña clásica o "aura". Un aura puede ser de naturaleza visual, sensorial o motora. El aura visual es el tipo más frecuente experimentado en el que una persona puede ver destellos de luz o líneas en zigzag o temporalmente puede perder visión. Los síntomas de las migrañas clásicas pueden también incluir dificultades para hablar, debilidad de un brazo o pierna, hormigueo en la cara o las manos y confusión. Los procedimientos, composiciones farmacéuticas y kits de la invención se pueden usar para tratar o prevenir los tipos de migrañas o los síntomas de dichas migrañas descritos en el presente documento. Algunos de los que las sufren pueden predecir el inicio de un episodio de migraña porque está precedido por un aura visual. Se contempla la prevención de las migrañas precedidas por un aura visual.

40 Las náuseas y/o los vómitos también son síntomas frecuentes de migraña. No solo las molestias gastrointestinales producen incomodidad, sino que la motilidad gastrointestinal alterada también puede dificultar la administración oral por las náuseas y/o los vómitos. Además, la estasis gástrica puede disminuir la eficacia de los fármacos administrados por vía oral ralentizando su transporte al intestino cuando se absorben. La invención también se refiere a aliviar los síntomas o afecciones de las molestias gastrointestinales incluyendo, entre otros, estasis gástrica, náuseas, vómitos o cualquier combinación de los mismos.

45 En la presente invención también se contempla el tratamiento mejorado de otros síntomas y complicaciones de la migraña, tales como fotofobia y fonofobia. Por tanto, la combinación de fármacos se puede usar para tratar diversos síntomas y afecciones asociados con la migraña en mayor medida que cualquiera de los fármacos individualmente. Por tanto, la presente invención incluye tratar uno o más síntomas o complicaciones de la migraña seleccionados de dolor cefalea, estasis gástrica, náuseas, vómitos, fotofobia o fonofobia, que comprende administrar la combinación

de la presente invención a un paciente que lo necesite, individualmente o en combinación.

Trastornos asociados con gastroparesia

La gastroparesia, o estasis gástrica, es un trastorno del vaciado gástrico retardado en ausencia de obstrucción mecánica. Se manifiesta clínicamente a través de un conjunto de síntomas ampliamente inespecíficos, tales como

5 siedad temprana, meteorismo, náuseas, anorexia, vómitos, dolor abdominal y pérdida de peso.

La gastroparesia supone un problema cada vez mayor cuando complica el tratamiento de otra enfermedad, trastorno o afección. Un ejemplo de las complicaciones causadas por la gastroparesia es la disminución de la eficacia de los fármacos administrados por vía oral. Cuando la motilidad gástrica se ralentiza, la velocidad de absorción de los fármacos administrados por vía oral en el intestino también disminuye, lo que crea complicaciones para el

10 tratamiento de estas enfermedades, trastornos y afecciones.

Se ha caracterizado que los sujetos con una serie de enfermedades, trastornos y afecciones tienen gastroparesia. Por ejemplo, los sujetos que tienen diabetes, esclerodermia, por ejemplo esclerodermia del estómago; enfermedades psiquiátricas, por ejemplo depresión y trastornos de la alimentación (anorexia, bulimia); enfermedad de reflujo gastroesofágico; gastritis atrófica; neoplasia maligna; trastornos endocrinos y metabólicos, por ejemplo

15 hipotiroidismo e hiperparatiroidismo; trastornos de la vesícula biliar; poscolecistectomía; cirrosis e hipertensión portal. La gastroparesia también se ha asociado con alcohol, tabaquismo y uso de marihuana.

Secretagogos de la hormona de crecimiento/miméticos de grelina

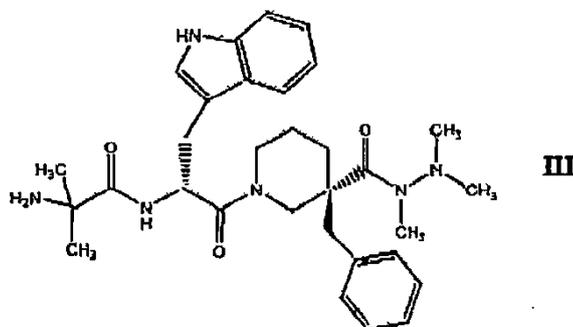
Como se usa en el presente documento, "mimético de la grelina" hace referencia a una sustancia (por ejemplo, una molécula, un compuesto) que estimula (induce o potencia) al menos una función característica de un receptor de la grelina (receptor GRLN, también conocido como receptor del secretagogo de la hormona de crecimiento (receptor GHS-R_{1a})). Ejemplos de miméticos de la grelina son agonistas de la grelina, tales como secretagogos de la hormona del crecimiento. En una forma de realización, el compuesto mimético de grelina o agonista de grelina se une al receptor GHS-R_{1a} o receptor de grelina (es decir, es un agonista del receptor de grelina o de GHS) e induce la secreción de la hormona de crecimiento. Un compuesto que tiene actividad agonista de receptor de GHS (p. ej., un

20 agonista del receptor de GHS o del receptor de grelina) se puede identificar y la actividad evaluar mediante cualquier procedimiento adecuado. Por ejemplo, la afinidad de la unión de un agonista del receptor de GHS al receptor de GHS se puede determinar usando ensayos de unión al receptor y de estimulación de la hormona de crecimiento se pueden evaluar como se describe en la patente de Estados Unidos n.º: 6.919.315.

Los receptores de grelina y los receptores de GHS se expresan en el hipotálamo, la hipófisis y el páncreas, entre otros tejidos. La activación de estos receptores en la hipófisis induce la secreción de la hormona de crecimiento. Además de inducir la secreción de la hormona de crecimiento, en estudios recientes se ha demostrado que los secretagogos de la hormona del crecimiento y los miméticos de grelina pueden incrementar el apetito y el peso corporal. También se sabe que, a las dosis típicas, los miméticos de grelina inducen la secreción de IGF-1. Los ejemplos de compuestos miméticos de grelina son los descritos en las patentes de Estados Unidos N.º: 6.303.620, 6.576.648, 5.977.178, 6.566.337, 6.083.908, 6.274.584 y 6.919.315 y 5.767.085.

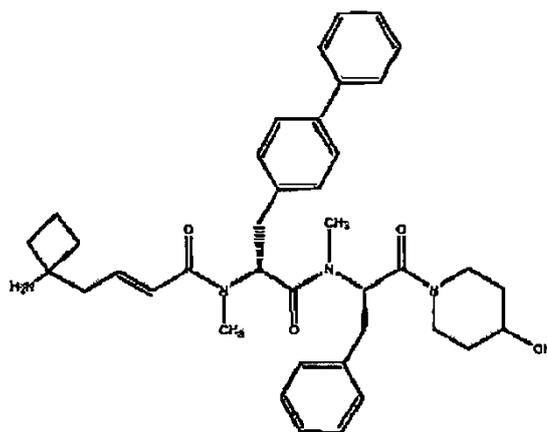
Los ejemplos de miméticos de grelina son anamorelina, ipamorelina o compuesto 1141 según se define en el presente documento, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. La anamorelina se describe químicamente como ácido 3-piperidincarboxílico, 1-(2-metilalanil-D-triptofil)-3-(fenilmetil)-, trimetilhidrazida, (3R)-, o (3R)-1-((2R)-2-((2-amino-2-metilpropanoil)amino)-3-(indol-3-il)propanoil)-3-bencil-N,N,N'-trimetilpiperidin-3-carbohidrazida y está representada por la siguiente estructura química

40



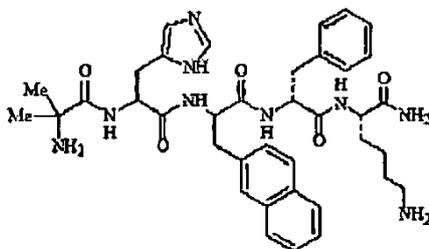
El compuesto 1141 se describe químicamente como N-((1R)-1-(N-((1R)-1-benci-2-(4-hidroxi piperidin-1-il)-2-oxoetil)-N-metilcarbamoil)-2-(bifenil-4-il) etil)-N-metilamida de ácido (2E)-4-(1-aminociclobutil)but-2-enoico y está representado por la siguiente estructura química:

45



VI

La ipamorelina se describe químicamente según se define químicamente como α -Metilalanina-L-histidina-D- β -(2-naftil)-alanina-D-fenilalanina-L-lisnamida o H-Aib-His- β -(2-naftil)-D-Ala-D-Phe-Lys-NH₂ y tiene la siguiente estructura química:



XIV

Agonistas del receptor de serotonina 5-HT_{1B/1D}

Como se usa en el presente documento, "agonista del receptor de serotonina 5-HT_{1B/1D}" hace referencia a un fármaco que activa los receptores de la serotonina 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}. Dichos compuestos imitan el efecto del neurotransmisor serotonina y se ha demostrado que son eficaces en el tratamiento de las migrañas y los síntomas de migraña. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, dichos agonistas actúan aliviando las migrañas activando los receptores de la serotonina 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} en los vasos sanguíneos craneales (provocando su constricción) e inhibiendo después la liberación de neuropéptidos proinflamatorios. Estos fármacos también pueden ser eficaces porque actúan sobre los receptores de serotonina en las terminales nerviosas, así como los vasos sanguíneos. Los agonistas del receptor de serotonina 5-HT_{1B/1D} de ejemplo incluyen, entre otros, triptanes y algunos derivados de ergolina, por ejemplo ergotamina.

Derivados de triptamina

Como se usa en el presente documento o "derivado de triptamina" o "triptán" se refiere a un fármaco derivado de un alcaloide de monoamina (es decir, triptamina), que contiene una estructura de anillo indol y está relacionado químicamente con el aminoácido triptófano. La triptamina se encuentra en pocas cantidades en los cerebros de mamíferos y se cree que desempeña un papel como neuromodulador o neurotransmisor. Los derivados de triptamina incluyen compuestos biológicamente activos, tales como neurotransmisores y alucinógenos.

Los triptanes incluyen, entre otros, sumatriptán, o 1-[3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-N-metil-metanosulfonamida; rizatriptán, o N,N-dimetil-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-Indol-3-il]etanamina; naratriptán, o N-metil-2-[3-(1-metil-4-piperidil)-1H-indol-5-il]-etanosulfonamida; zolmitriptán, o (4S)-4-[[3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]metil]-1,3-oxazolidin-2-ona; eletriptán, o 3-[[((2R)-1-metilpirrolidin-2-il)metil]-5-(2-fenilsulfoniletil)-1H-indol]-etanamina; y frovatriptán, o 6-metilamino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-carbazol-3-carboxamida. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, la acción de los triptanes se atribuye a su unión a los receptores de la serotonina 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} en los vasos sanguíneos craneales (provocando su constricción) y la inhibición posterior de la liberación de neuropéptidos proinflamatorios. Existen pruebas que sugieren que estos fármacos son eficaces porque actúan sobre los receptores de serotonina en las terminales nerviosas, así como los vasos sanguíneos. Los ejemplos de triptanes incluyen entre otros, sumatriptán, rizatriptán, naratriptán, zolmitriptán, eletriptán, almotriptán y frovatriptán. Una dosis preferida de sumatriptán para su uso en la presente invención, cuando se administra por vía oral, varía de aproximadamente 25 a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 mg o 4 mg cuando

se administra por vía parenteral (en particular subcutánea) y de 5 a 20 mg cuando se administra por vía intranasal.

Derivados de ergolina

5 Como se usa en el presente documento un “derivado de ergolina” se refiere a un fármaco derivado de un alcaloide de ergolina, que se encuentran en hongos y plantas. Los derivados de ergolina se usan en el tratamiento de la migraña (en ocasiones en combinación con cafeína) y clínicamente como un agonista de 5-HT₁ con el fin de vasoconstricción. Los derivados de ergolina son tóxicos a dosis altas y algunos tienen efectos psicodélicos o alucinógenos, pero a dosis baja y/o con el uso regulado los derivados de ergolina se pueden usar para tratar las migrañas.

10 Los derivados de ergolina incluyen, entre otros, ácidos lisérgicos (por ejemplo, ergina, ergometrina, metilergometrina, metilsergida y lisergida); ergopeptinas (por ejemplo, ergotamina, ergocristina, ergocomina, ergocriptina, bromocriptina y ergovalina); clavinas (por ejemplo, agroclavina, elimoclavina y lisergol); pergolida; y lisurida. Los ejemplos de derivados de ergolina adecuados incluyen, entre otros, ergotamina, ergina, ergometrina, metilergometrina, metisergida, lisergida, ergocristina, ergocomina, ergocriptina, bromocriptina, ergovalina, ergocristina, ergocomina, ergocriptina, bromocriptina, ergovalina, agroclavina, elimoclavina, lisergol, pergolida y lisurida.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos

20 Como se usa en el presente documento, un “analgésico” se refiere a cualquier miembro del grupo diverso de fármacos usado para aliviar el dolor. Los fármacos analgésicos actúan de varias formas sobre los sistemas nerviosos periférico y central. Los fármacos analgésicos incluyen acetaminógeno, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como los salicilatos, ácidos 2-arilpropiónicos e inhibidores selectivos de la COX-2, fármacos narcóticos tales como morfina, fármacos sintéticos con propiedades narcóticas tales como tramadol y otros varios. Ejemplos de analgésicos incluyen, entre otros, acetaminógeno y fármacos antiinflamatorios no esteroideos, El acetaminógeno y determinados AINE normalmente son baratos y están disponibles sin receta médica.

25 Como se usa en el presente documento, un “fármaco antiinflamatorio no esteroideo” o “AINE” se refiere a un fármaco con efectos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios, es decir capaces de reducir el dolor, fiebre e inflamación. La expresión “no esteroideo” se usa para distinguir estos fármacos de los esteroides, que tienen una acción antiinflamatorio similar, pero también tiene una amplia gama de otros efectos. Como analgésicos, los AINE son inusuales en cuanto a que son no narcóticos.

30 Los AINE incluyen, entre otros, salicilatos (por ejemplo, aspirina, amoxiciprina, benorilata, salicilato de colina magnesio, diflunisal, faislamina, salicilato de metilo, salicilato de magnesio y salicilato de salicilo (salsalato)); ácidos arilalcanoico (por ejemplo, diclofenaco, aclofenaco, acemetacina, bromfenaco, etodolaco, indometacina, nabumetona, sulindac y tolmetina); ácidos 2-arilpropiónicos (profenos) (por ejemplo, ibuprofeno, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, ketorolaco, loxoprofeno, naproxeno, oxaprozina, ácido tiaprofenico y suprofenico); ácidos N-arilntranílico (ácidos fenámicos) (por ejemplo, ácido mefenámico y ácido meclofenámico); derivados de pirazolidina (por ejemplo, fenilbutazona, azapropazona, metamizol, oxifenbutazona y sulfpirazona); oxicams (por ejemplo, piroxicam, lornoxicam, meloxicam y tenoxicam); inhibidores selectivos de COX-2 (por ejemplo, celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib, rofecoxib y valdecoxib); sulfonanilidas (por ejemplo, nimesulida); licofelona; y ácidos grasos omega-3. Los miembros frecuentes de este grupo de fármacos son aspirina, ibuprofeno y naproxeno porque son baratos y están disponibles habitualmente sin receta médica. Los AINE de ejemplo incluyen, entre otros, aspirina, ibuprofeno y naproxeno.

Como se usa en el presente documento, “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad suficiente para provocar la respuesta biológica deseada. En la presente invención, la respuesta biológica deseada es tratar o prevenir una migraña.

45 La cantidad o la dosis terapéuticamente eficaz dependerán de la edad, el sexo y el peso del paciente y la afección médica actual del paciente. El experto en la técnica podrá determinar las dosis adecuadas en función de estos y otros factores para alcanzar la respuesta biológica deseada. La dosis de la medicación primaria, es decir sumatriptán, normalmente será la misma dosis que se usa cuando el fármaco se administra individualmente.

Para la anamorelina clorhidrato, que normalmente se administraría por vía oral, una dosis diaria preferida está en el intervalo de 10 mg to 300 mg., 20 mg to 200 mg, o 25 mg a 100 mg.

50 Administración en combinación

La administración de anamorelina puede producirse antes de, después de o al mismo tiempo que el tratamiento con sumatriptán. Como se usa en el presente documento, “administración en combinación” o “coadministración” se refiere a la administración de al menos dos agentes terapéuticos dentro de un marco de tiempo dado. La coadministración o implica ningún orden concreto por el que al menos dos agentes terapéuticos deban administrarse. Los agentes terapéuticos se pueden administrar de forma individual aproximadamente al mismo tiempo o se puede administrar de forma simultánea en virus de estar presente en la misma composición

farmacéutica.

Composiciones farmacéuticas y procedimientos de administración

5 La anamorelina de la invención se puede incorporar en composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones normalmente incluyen el mimético de grelina y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Como se usa en el presente documento, “vehículo farmacéuticamente aceptable” incluye disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y similares, compatibles con la administración farmacéutica. En las composiciones también pueden incorporarse compuestos activos auxiliares. Dichos compuestos activos auxiliares incluyen, entre otros, sedantes, vasoconstrictores y cafeína.

10 Las composiciones farmacéuticas se pueden incluir en un contenedor, envase o dispensador junto con instrucciones de administración.

15 Una composición farmacéutica se formula para que sea compatible con su vía de administración destinada. Los ejemplos de vías de administración incluyen administración parenteral, oral, transmucosa y rectal. Los compuestos para uso en la invención se pueden formular para administración por cualquier vía adecuada, tal como para administración oral o parenteral, por ejemplo transmucosa (por ejemplo, sublingual, lingual, (trans)bucal, nasal, (trans)dérmica y (trans)rectal.

Las composiciones y formas de dosificación adecuadas incluyen comprimidos, cápsulas, pastillas, píldoras, cápsulas de gelatina, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, jarabes, gránulos, perlas, parches transdérmicos, geles, polvos, pellas, , magmas, pastillas, discos, supositorios, atomizadores líquidos o polvos secos.

20 Se prefiere que los compuestos se administren por vía oral. Formas de dosificación oral adecuadas incluyen, por ejemplo, comprimidos, cápsulas o comprimidos oblongos preparados mediante medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes aglutinantes (p. ej., polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (p. ej., lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio), lubricantes (p. ej., estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (p. ej., glicolato de almidón sódico); o agentes humectantes (p. ej., laurilsulfato sódico). Si se desea, los comprimidos pueden estar recubiertos, para facilitar la deglución o para proporcionar una liberación retardada del principio activo, usando procedimientos adecuados. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden estar en forma de soluciones, jarabes o suspensiones. Las preparaciones líquidas (p. ej., soluciones, suspensiones y jarabes) también son adecuadas para administración oral y se pueden preparar mediante medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión (p. ej., jarabe de sorbitol, metilcelulosa o grasas hidrogenadas comestibles); agentes emulsionantes (p. ej., lecitina o goma arábica); vehículos no acuosos (p. ej., aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico); y conservantes (p. ej., metil o propil-p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico).

30 Como se usa en el presente documento, la expresión “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a una sal de un compuesto que se va a administrar preparada a partir de ácidos inocuos farmacéuticamente aceptables, incluidos ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos, solvatos, hidratos o maltratos de los mismos. Ejemplos de dichos ácidos inorgánicos son clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico y fosfórico. Ácidos orgánicos adecuados se pueden seleccionar de, por ejemplo, las clases de ácidos orgánicos alifático, aromático, carboxílico y sulfónico, ejemplos de los cuales son fórmico, acético, propiónico, succínico, alcanforsulfónico, fumárico, glucónico, isetiónico, málico, tartárico, para-toluenosulfónico, glucurónico, maleico, furoico, glutámico, benzoico, antranílico, salicílico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, pantoténico, bencenosulfónico (besilato), esteárico, sulfanílico, algínico, galacturónico y similares.

La anamorelina divulgada puede estar presente en forma de cualquier sal farmacéuticamente aceptable, aunque se prefiere la sal clorhidrato para anamorelina y la sal diacetato se prefiere para ipamorelina. El sumatriptán también puede estar presente en forma de cualquier sal farmacéuticamente aceptable.

Ejemplos

45 Se realizó un estudio farmacocinético con succinato de sumatriptán (25 mg/dosis) para evaluar el impacto de un mimético de grelina administrado por vía oral de la presente invención, anamorelina clorhidrato (100 mg/dosis, basado en el peso de la sal) sobre la biodisponibilidad del sumatriptán administrado por vía oral, cuando se administran al mismo tiempo. El estudio fue un estudio de grupos cruzados y de dos periodos con 22 varones y mujeres sanos de 18 – 45 años de edad realizado con un formato abierto. El sumatriptán se administró como un comprimido oral; la anamorelina se administró como 4 cápsulas orales de 25 mg; y todos los medicamentos se administraron con 200 ml de agua. Los sujetos ayunaron toda la noche, con un periodo de lavado entre periodos de siete días. Las muestras de plasma para FC se tomaron 10 minutos antes de la administración de la dosis y transcurridos 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 1,25 horas, 1,5 horas, 2 horas, 2,5 horas, 3 horas, 3,5 horas y 4 horas desde la dosis. Todas las muestras se analizaron usando un procedimiento bioanalítico validado (CL-EM-EM). Los resultados se comunican en las tablas 1 y 2 siguientes:

Tabla 1

Parámetro	Estadística	Anamorelina HCl + Sumatriptán (N=22)	Sumatriptán (N=22)	Valor p	90 % de CI para Trt. Dif.
C_{máx} (ng/ml)	N	22	22	0,8021	
	Media	20,25	20,26	0,2472	
	Desv. est.	5,114	6,238	0,9039	-2,11, 1,83
	% CV	25,3	30,8		
	Mediana	21,25	20,45		
	Intervalo	9,84, 28,80	7,59, 31,70		
T_{max} (minutos) [2]	N	22	22		
	Media	49,82	67,09		
	Desv. est.	19,839	31,915	0,0213	-20,00, 0,00
	% CV	39,8	47,6		
	Mediana	45,00	53,00		
	Intervalo	30,00, 90,00	45,00, 180,00		

Tabla 2

Parámetro	Estadística	Anamorelina HCl + Sumatriptán (N=22)	Sumatriptán (N=22)	Valor p	90 % de CI apara Trt. Dif.
AUC 0 – 30 (ng*h/ml)	N	22	22	0,1881	
	Media	2,88	2,53	0,7432	
	Desv. est.	1,178	1,295	0,0908	0,01, 0,68
	% CV	40,9	51,3		
	Mediana	2,99	2,56		
	Intervalo	0,91, 5,78	0,53, 5,03		
AUC último (ng*h/ml)	N	22	22	0,8421	
	Media	42,27	45,56	0,0391	
	Desv. est.	12,044	14,148	0,0666	-5,63, -0,33
	% CV	28,5	31,1		
	Mediana	15,39	45,44		
	Intervalo	20,02, 67,32	15,57, 66,07		

REIVINDICACIONES

1. Anamorelina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento de la migraña en un sujeto, administrándose a dicho sujeto un agonista del receptor de serotonina 5-HT_{1B/1D} seleccionado de sumatriptán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 2. Anamorelina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en un sujeto que sufre una o más complicaciones o síntomas de migraña seleccionados de estasis gástrica, náuseas, vómitos, fotofobia o fonofobia.
- 10 3. Anamorelina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, administrada en una dosis de aproximadamente 20 a aproximadamente 200 mg basado en el peso de la base libre.
4. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de anamorelina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un agonista del receptor de serotonina 5-HT_{1B/1D} seleccionado de sumatriptán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 5. La composición de la reivindicación 4 adecuada para administrar una dosis de anamorelina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, de aproximadamente 20 a aproximadamente 200 mg, basado en el peso de la base libre.
- 20 6. La composición de las reivindicaciones 4 – 5, en la que sumatriptán está en una dosis que varía de aproximadamente 25 a aproximadamente 200 mg, cuando se administra por vía oral, de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 mg o 4 mg cuando se administra por vía parenteral (en particular subcutánea) y de 5 a 20 mg cuando se administra por vía intranasal.