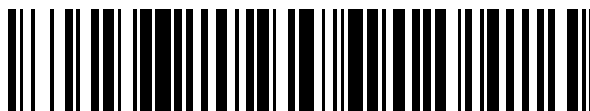


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 881**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4545 (2006.01)

C07D 403/02 (2006.01)

A61P 25/06 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.04.2010** **PCT/US2010/029810**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.10.2010** **WO10115125**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.04.2010** **E 10759491 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017** **EP 2413933**

54 Título: **2,4,6-Trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-carbonil)-piridin-2-il]-benzamida para el tratamiento de la migraña a través de la vía oral o intravenosa**

30 Prioridad:

02.04.2009 US 166097 P

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

22.02.2018

73 Titular/es:

COLUCID PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
2530 Meridian Parkway, Suite 300
Durham, NC 27713, US

72 Inventor/es:

PILGRIM, ALISON;
WHITE, JAMES, F. y
RUPNIAK, NADIA, M., J.

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

ES 2 655 881 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

2,4,6-Trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-carbonil)-piridin-2-il]-benzamida para el tratamiento de la migraña a través de la vía oral o intravenosa

Antecedentes de la invención

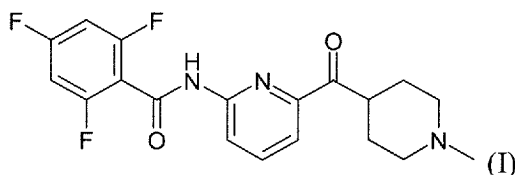
La migraña es un trastorno cerebral común y altamente incapacitante que afecta a más del 10 % de los adultos en todo el mundo (Stovner LI et al., Cephalalgia 2007; 27:193-210). La enfermedad se caracteriza típicamente por ataques de 1-3 días de dolor de cabeza grave, asociado con náuseas, vómitos, foto y fotofobia (migraña sin aura), y, en una tercera parte de los pacientes, los síntomas de aura neurológica (migraña con aura) (Goadsby PJ et al., N Engl J Med 2002; 346: 257-270). La patogénesis de la migraña no se entiende por completo. Tradicionalmente, la vasodilatación se consideró esencial en la causa del dolor de cabeza en la migraña (Wolff's Headache and Other Head Pain. Ed Silberstein et al., Oxford University Press, 2001). Los triptanos, agonistas selectivos de receptor 5-HT_{1B/1D} con eficacia antimigraña establecida (Ferrari MD et al., Lancet 2001; 358: 1668-1675), se desarrollaron basándose en la suposición de que la vasoconstricción craneal mediada por receptor 5-HT_{1B} es un prerrequisito para una eficacia antimigraña (Humphrey PPA et al., Ann NY Acad Sci 1990; 600: 587-598). Como consecuencia, los triptanos también corren el riesgo de provocar vasoconstricción coronaria (Maassen Van Den Brink A et al., Circulation 1998; 98: 25-30) y está contraindicados en pacientes con enfermedad cardíaca y cerebrovascular. Además, muchos pacientes que usan triptanos notifican síntomas en el pecho, los cuales pueden imitar una angina de pecho, causando ansiedad y confusión de diagnóstico (Welch KMA et al., Cephalalgia 2000; 20: 687-95; Visser WH, et al., Cephalalgia 1996; 16: 554-559). Por lo tanto, los tratamientos antimigraña novedosos que están desprovistos de actividad vasoconstrictora, están garantizados.

En las últimas décadas, se ha vuelto evidente que la vasodilatación craneal, si sucede durante un ataque de migraña (Schoonmann GG et al., Brain 2008; 131: 192-200), puede ser solo un fenómeno secundario debido a la activación del sistema trigeminovascular (Goadsby PJ et al., N Engl J Med 2002; 346: 257-270). Por lo tanto, la vasoconstricción puede no ser necesaria para tratar los dolores de cabeza por migraña. Más bien, la inhibición neural de las vías trigeminales proporcionaría un mecanismo antimigraña no vascular alternativo atractivo. De hecho, LY334370, un agonista del receptor 5-HT_{1F} selectivo neuralmente activo sin ninguna actividad vasoconstrictora a concentraciones químicamente relevantes, demostró su eficacia en el tratamiento agudo de la migraña en un estudio clínico reciente de prueba de concepto (Goldstein DJ et al., Lancet 2001; 358: 1230-4). Desafortunadamente, el desarrollo clínico de LY334370 tuvo que detenerse debido a preocupaciones de seguridad específicas de los compuestos en la exposición a largo plazo en animales.

La 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida (Compuesto I) es un novedoso agonista del receptor 5-HT_{1F} selectivo y altamente potente, con una K_i en receptores 5-HT_{1F} humanos de 2,21 nM y una afinidad que es más de 450 veces superior para los receptores 5-HT_{1F} que para otros subtipos de receptores 5-HT₁ (Nelson DL et al., Cephalalgia 2009; 29: 122). La Patente de Estados Unidos N.º 7.423.050 y la Publicación de Estados Unidos N.º 20080300407 describen el Compuesto I, y otros agonistas selectivos de piridinoilpiperidina 5-HT_{1F}, que están activos en modelos de migraña preclínicos mediados neuralmente, sin causar vasoconstricción (es decir, agentes antimigraña neuralmente activos (NAAMA)). Los experimentos en las publicaciones a las que se ha hecho referencia anteriormente demuestran la potente inhibición de la inducción de c-Fos en el núcleo caudal trigeminal y la inhibición de la extravasación de proteínas plasmáticas dural tras la estimulación eléctrica del ganglio trigeminal. A concentraciones de hasta 0,1 mM, el Compuesto I no contrajo la vena safena de conejo, un ensayo subrogado para la responsabilidad del vasoconstrictor coronario humano (Nelson DL et al., Cephalalgia 2009; 29: 122).

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida (Compuesto I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento o prevención de la migraña en un ser humano, en la que dicha composición es para administración oral en una cantidad de 50-400 mg por dosis o para administración intravenosa en una cantidad de 20 a 60 mg por dosis, en la que además dicha composición se administra una, dos o tres veces al día.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o prevención de la migraña, en la que la cantidad del Compuesto I es 50 mg por dosis, 100 mg por dosis, 200 mg por dosis, o 400 mg por dosis para administración oral.

- 5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o prevención de la migraña, en la que la cantidad de Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de 20 a 30 mg por dosis para administración oral.

- 10 El Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse por vía intravenosa durante un periodo de 20 minutos.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o prevención de la migraña, en la que la composición comprende la sal hemi-succinato del Compuesto I.

- 15 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o prevención de la migraña, en la que la dosis del Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra una, dos veces o tres veces al día.

Breve descripción de los dibujos

- 20 Lo anterior y otros objetos, características y ventajas de la invención será evidente de la siguiente descripción más particular de las realizaciones preferidas de la invención, como se ilustra en los dibujos adjuntos. Los dibujos no están necesariamente a escala, en su lugar se pone énfasis en ilustrar los principios de la invención.

- 25 La figura 1 es una gráfica que muestra la secuencia de la asignación de paciente a grupos de tratamiento para un estudio que implica la administración del Compuesto I.

La figura 2 es una gráfica que muestra la secuencia de escala de dosis del Compuesto I.

La figura 3 es una gráfica de barra que muestra la proporción de pacientes con una respuesta al dolor de cabeza 2 horas después de la administración del Compuesto I.

- 30 Las figuras 4A y 4B son dos gráficas de barras que muestran el alivio de la migraña después de la administración iv del Compuesto I después de 2 horas. En adición al alivio del dolor de cabeza en 2 horas, la administración iv de 30 mg durante 20 minutos elimina completamente el dolor de cabeza ("libre de dolor") en un mayor número de pacientes que el placebo.

- 35 La figura 5 es una gráfica que muestra el transcurso de tiempo de la respuesta para el Compuesto I administrado por vía iv. 20 mg y 30 mg a través de iv dieron un rápido inicio al alivio del dolor de cabeza.

Las figuras 6A y 6B son dos gráficas de barras que muestran la respuesta al dolor sostenida con el Compuesto I administrado a través de iv y los resultados de la medicación de rescate. 30 mg iv redujeron la recurrencia del dolor de cabeza en 24 horas y redujeron el uso de medicación de rescate.

- 40 La figura 7 es una gráfica que muestra el porcentaje de pacientes que notifican discapacidad moderada o grave después de la administración del Compuesto I tras la administración iv (infusión de 20 min).

La figura 8 es una gráfica de barras que muestra las impresiones globales de cómo los pacientes se sintieron 2 horas después de la administración intravenosa del Compuesto I. La dosis de 30 mg mostró un aumento en el número de pacientes que se sintieron mucho mejor o muchísimo mejor.

- 45 La figura 9 es una serie de gráficas que muestran criterios de valoración secundarios después de la administración iv del Compuesto I a 10, 20 y 30 mg. La dosis de 30 mg redujo los síntomas asociados de fotofobia, fonofobia, y náuseas.

La figura 10 es una gráfica que muestra los perfiles de tiempo de concentración en plasma para las dosis de solución oral de 50-400 mg del Compuesto I y la infusión iv de 30 mg.

- 50 Las figuras 11A y 11B son dos gráficas que muestran la linealidad de dosis del Compuesto I. La figura 11A muestra la linealidad de dosis de la solución, AUC ∞ (hombres). La figura 11B muestra la linealidad de dosis del comprimido, AUC ∞ (hombres y mujeres).

La figura 12 es una gráfica que muestra los perfiles de tiempo de concentración en plasma para la dosis de 200 mg del Compuesto I dada como una solución oral y como un comprimido.

- 55 La figura 13 es una gráfica que muestra el perfil medio de concentración en plasma del Compuesto I después de la administración oral de 50 mg y 400 mg de comprimidos, hombre y mujer.

La figura 14 es una representación esquemática de modelo PK-PD. La parte PK es Central (Vc) y Periférica (Vp) (rectángulos con líneas verticales); la histéresis (retraso) es Comp. Ef. (rectángulo con líneas horizontales); y la parte PD es Efecto (registros de dolores de cabeza) descrito por un modelo de probabilidades proporcionales (ovalado).

- 60 La figura 15 es una serie de gráficas que muestran la probabilidad acumulativa para tener un cierto registro de dolor de cabeza contra el tiempo tras la administración del Compuesto I. Los puntos representan la respuesta observada al dolor de cabeza; las líneas representan predicciones por modelo PK-PD; las áreas sombreadas indican la incertidumbre de la predicción, obtenida de la incertidumbre de los estimados de parámetro. Las dosis se administraron por vía intravenosa.

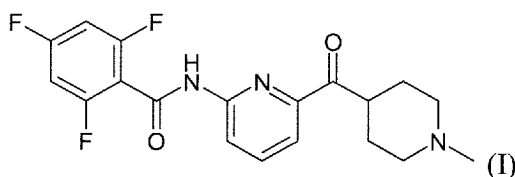
- 65 La figura 16 es una serie de gráficas que muestran ejemplos de perfiles de tiempo de concentración después de diferentes dosis orales del Compuesto I. Los puntos representan concentraciones en plasma; las líneas

representan predicciones individuales por modelo PK; las líneas discontinuas representan las predicciones de población por modelo PK (predicción para un sujeto típico en una población). Las dosis se administraron por vía oral.

La figura 17 es una gráfica que muestra el porcentaje de alivio de dolor de cabeza 30 minutos después de la dosis del Compuesto I frente al tiempo para seleccionar una dosis oral eficaz. La línea representa una predicción media del porcentaje de alivio del dolor por el modelo PK-PD; las áreas sombreadas indican la incertidumbre de la predicción, obtenida de la incertidumbre de los estimados de parámetro. El nivel diana en comparación con sumatriptán: alivio del dolor corregido del placebo deberá ser de al menos un 12 %.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida (Compuesto I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento o prevención de la migraña en un ser humano, en la que la composición es para administración oral en una cantidad de 50-400 mg por dosis, o para administración intravenosa en una cantidad de 20 a 60 mg por dosis, en la que además dicha composición es para su administración una, dos o tres veces al día.

En un aspecto, la cantidad del Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable es 50 mg por dosis para administración oral. En un aspecto, la cantidad del Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable es 100 mg por dosis para administración oral. En un aspecto, la cantidad del Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable es 200 mg por dosis para administración oral. En un aspecto, la cantidad del Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable es 400 mg por dosis para administración oral.

En un aspecto, la cantidad del Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de 20 a 45 mg por dosis para administración intravenosa.

En un aspecto, la cantidad del Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de 20 a 30 mg por dosis para administración intravenosa.

En un aspecto, la cantidad del Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de 20, 25, 30, o 45 mg por dosis para administración intravenosa, 50, o 60 mg por dosis para administración oral o intravenosa, o 75, 90 o 100 mg por dosis para administración oral.

En un aspecto, la administración del Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es intravenosa durante un periodo de 20 minutos.

En un aspecto, la composición comprende una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto I. En un aspecto, la composición comprende la sal hemi-succinato del Compuesto I.

En un aspecto, la dosis del Compuesto I se administra una vez al día. En un aspecto, la dosis del Compuesto I se administra dos veces al día. En un aspecto, la dosis del Compuesto I se administra tres veces al día.

La presente invención usa una composición de la invención para aumentar la activación de los receptores 5-HT_{1F}, al mismo tiempo que evita la actividad vasoconstrictora, para el tratamiento de la migraña, un trastorno que ha estado vinculado a la neurotransmisión reducida de serotonina en los mamíferos. Otros trastornos de este tipo son dolor general, neuralgia del trigémino, dolor dental o dolor de disfunción de la articulación temporomandibular, ansiedad, trastorno general de ansiedad, trastorno de pánico, depresión, trastornos del sueño, síndrome de fatiga, síndrome premenstrual o síndrome de fase lútea final, síndrome postraumático, pérdida de memoria, demencia, incluyendo demencia senil, fobia social, autismo, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastornos disruptivos de la conducta, trastornos de control de impulsos, trastorno de personalidad límite, trastorno obsesivo compulsivo, eyaculación precoz, disfunción eréctil bulimia, anorexia nerviosa, alcoholismo, abuso del tabaco, mutismo y tricotilomania. En una realización, el trastorno es crónico. Una composición de la invención también es útil como tratamiento profiláctico para la migraña.

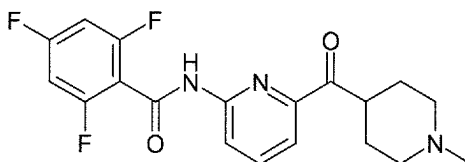
En estos casos en los que los trastornos que pueden tratarse por agonistas de serotonina se conocen por sus clasificaciones establecidas y aceptadas, sus clasificaciones pueden encontrarse en diversas fuentes. Por ejemplo, actualmente, la cuarta edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV®) (1994,

American Psychiatric Association, Washington, D.C.), proporciona una herramienta de diagnóstico para la identificación de muchos de los trastornos descritos en el presente documento. Además, la Clasificación Internacional de Enfermedades, Décima Revisión (CIE-10), proporciona clasificaciones para muchos de los trastornos descritos en el presente documento. El experto en la técnica reconocerá que hay nomenclaturas alternativas, nosologías, y sistemas de clasificación para los trastornos descritos en el presente documento, incluyendo los descritos en el DSM-IV y la CIE-10, y que los sistemas de terminología y clasificación evolucionan con el avance médico científico.

La composición puede usarse para la activación del receptor 5-HT_{1F}, para la inhibición de extravasación dural de proteína plasmática, en general o debido a la estimulación de los ganglios trigeminales específicamente, y/o para el tratamiento de la migraña.

Como se usa en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos los compuestos activos, materiales, composiciones, vehículos, y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, u otros problemas o complicaciones, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

El término "Compuesto I" o "Comp. I" como se usa en el presente documento, se refiere a 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ylcarbonyl)-piridin-2-yl]-benzamida:



Por "formulación farmacéutica" significa además el vehículo, disolvente, excipientes y sal deben ser compatibles con el principio activo de la formulación (por ejemplo, Compuesto I). Se entiende por los expertos en la técnica que las expresiones "formulación farmacéutica" y "composición farmacéutica" son generalmente intercambiables, y también se usan para los fines de esta solicitud.

La expresión "sal de adición de ácidos" se refiere a una sal del Compuesto I preparada por la reacción del Compuesto I con un ácido mineral u orgánico. Para la ilustración de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables véase, *por ejemplo*, Berge, S.M., Bighley, L.D., y Monkhouse, D.C., J. Pharm. Sci., 66:1, 1977. Debido a que el Compuesto I es una amina, es básico por naturaleza y, por consiguiente, reacciona con cualquier número de ácidos inorgánicos y orgánicos para formar una sal de adición de ácidos, por ejemplo, una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable.

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de la invención están formadas típicamente haciendo reaccionar el Compuesto I con una cantidad equimolar o exceso de ácido. Como alternativa, las hemi-sales pueden formarse haciendo reaccionar el Compuesto I con el ácido deseado en una relación 2:1, compuesto con respecto a ácido. Los reactivos se combinan generalmente en un disolvente mutuo tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, metanol, etanol, isopropanol, benceno, o tolueno. Las sales normalmente se eliminan por precipitación de la solución en aproximadamente una hora a aproximadamente diez días y pueden aislarse mediante filtración u otros métodos convencionales.

Los ácidos inorgánicos comúnmente empleados para formar dichas sales incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, y ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos comúnmente empleados para formar dichas sales incluyen ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido p-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, y ácido acético. Por lo tanto, los ejemplos de dichas sales farmacéuticamente aceptables son sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, derivados de acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, hemisuccinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butina-1,4-dioato, hexina-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, sulfonato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, β-hidroxibutirato, glicolato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, y mandelato. Las sales farmacéuticamente aceptables son las formadas por ácido clorhídrico o ácido succínico.

La expresión "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad del Compuesto I que es capaz de activar los receptores 5-HT_{1F} y/o inhibir la extravasación dural de proteína plasmática.

La expresión "disolvente adecuado" se refiere a cualquier disolvente, o mezcla de disolventes, inertes a la reacción en curso que solubiliza suficientemente los reactivos para lograr un medio en el cual realizar la reacción deseada.

La expresión "tratamiento por profilaxis" quiere decir hacer que los síntomas clínicos del trastorno no se desarrollen, es decir, inhibir el inicio del trastorno o afección, en un sujeto que puede estar expuesto o predispuesto al trastorno o la afección, pero que aún no experimenta o desarrolla los síntomas. En un aspecto, la expresión "tratamiento por profilaxis" se refiere al tratamiento profiláctico de la migraña, es decir, prevención del dolor de cabeza de migraña.

Como se usa en el presente documento, el término "tratar", "tratamiento" o "que trata", se refiere a aliviar, recuperar, mitigar, inhibir, reducir parcial o completamente la gravedad de, y/o reducir la incidencia de uno o más síntomas o características de la migraña.

Se prefiere que el mamífero a tratar por la administración de las composiciones de esta invención sea humano.

Formulaciones

El tipo de formulación usada para la administración del Compuesto I puede indicarse por el tipo de perfil farmacocinético deseado de la vía de administración, y el estado del paciente.

Las formulaciones susceptibles de administración oral se preparan de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica y comprenden al menos un compuesto activo. Véase, por ejemplo, REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, (16ª ed. 1980).

En general, una formulación de la presente invención incluye un principio activo (Compuesto I) y generalmente está mezclada con un excipiente, diluida por un excipiente o encerrada dentro de tal vehículo, que puede estar en la forma de una cápsula, sobrecito, papel, u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como un diluyente, puede ser un material sólido, semi-sólido, o líquido, que actúa como un vehículo, transportador o medio para el principio activo. Por lo tanto, las formulaciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas para chupar, sobrecitos, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (en forma de un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta un 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, geles, supositorios, soluciones inyectables estériles, y polvos envasados estériles.

En la preparación de una formulación, puede ser necesario moler el compuesto activo para proporcionar el tamaño de partículas apropiado, antes de la combinación con los demás ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, se puede moler normalmente hasta un tamaño de partícula de malla de menos de 200. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula se ajusta normalmente por molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, aproximadamente malla 40. En una realización de la presente invención, el intervalo del tamaño de partícula es entre aproximadamente 0,1 µm a aproximadamente 100 µm.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe, y metil celulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes de lubricación tales como talco, estearato de magnesio, y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes, tales como metil y propilhidroxibenzoatos; agentes edulcorantes; y agentes saporíferos.

Los siguientes ejemplos de formulación son solamente ilustrativos. La expresión "principio activo" se refiere al Compuesto I

Ejemplo de formulación 1

(Ejemplo de referencia) Cápsulas de gelatina dura

Ingrediente	Cantidad (mg/cápsula)
Sal del ácido clorhídrico de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-carbonil)-piridin-2-il]-benzamida	30,0
Almidón	305,0
Estearato de magnesio	5,0

Los ingredientes anteriores se mezclan y vacían en cápsulas de gelatina dura en cantidades de 340 mg.

Ejemplo de formulación 2 (Ejemplo de referencia) Comprimido

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
Sal del ácido clorhídrico de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-carbonil)-piridin-2-il]-benzamida	25,0
Celulosa, microcristalina	200,0
Dióxido de silicio coloidal	10,0
Ácido esteárico	5,0

Los componentes se mezclan y comprimen para formar comprimidos, que pesan cada uno 240 mg.

5

Ejemplo de formulación 3 (Ejemplo de referencia) Inhalador de polvo seco

Ingrediente	% en peso
2,4,6-Trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-carbonil)-piridin-2-il]-benzamida	5
Lactosa	95

El principio activo se mezcla con la lactosa y la mezcla se añade a un aparato de inhalación de polvo seco.

10

Ejemplo de formulación 4 (Ejemplo de referencia) Comprimido

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
2,4,6-Trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-carbonil)-piridin-2-il]-benzamida	30,0
Almidón	45,0
Celulosa microcristalina	35,0
Polivinilpirrolidona (como una solución al 10 % en agua)	4,0
Almidón carboximetil sódico	4,5
Estearato de magnesio	0,5
Talco	1,0
Total	120 mg

El principio activo, el almidón y la celulosa se pasan a través de un tamiz de malla N.º 20 de Estados Unidos y se mezclan vigorosamente. La solución de polivinilpirrolidona se mezcla con los polvos resultantes, que después se pasan a través de un tamiz de malla 16 de Estados Unidos. Los gránulos producidos de este modo se secan a 50 °C-60 °C y se pasan a través de un tamiz de malla 16 de Estados Unidos. El almidón carboximetil sódico, estearato de magnesio, y talco, pasados previamente a través de un tamiz de malla N.º 30 de Estados Unidos, se añaden entonces a los gránulos que, después de la mezcla, se comprimen en una máquina de comprimidos para producir comprimidos con un peso cada uno de 120 mg.

15

20

Ejemplo de formulación 5 (Ejemplo de referencia) Cápsulas

Ingrediente	Cantidad (mg/cápsula)
2,4,6-Trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-carbonil)-piridin-2-il]-benzamida	40,0
Almidón	109,0
Estearato de magnesio	1,0
Total	150,0 mg

El principio activo, celulosa, almidón, y estearato de magnesio se mezclan, se pasan a través de un tamiz de malla N.º 20 de Estados Unidos, y se cargan en cápsulas de gelatina dura en cantidades de 150 mg.

25

Ejemplo de formulación 6

Suspensiones

Ingrediente	Cantidad
Sal del ácido clorhídrico de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-carbonil)-piridin-2-il]-benzamida	50,0 mg
Goma xantana	4,0 mg
Carboximetilcelulosa sódica (11 %)	
Celulosa microcristalina (89 %)	50,0 mg
Sacarosa	1,75 g
Benzoato sódico	10,0 mg
Sabor y color	q.v.
Agua purificada hasta	5,0 ml

- 5 El principio activo, sacarosa y goma xantana se mezclan, se pasan a través de un tamiz de malla N.º 10 de Estados Unidos, y después se mezclan con una solución fabricada previamente de la celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica en agua. El benzoato sódico, el sabor, y el color se diluyen con parte del agua y se añaden con agitación. Después se añade una cantidad suficiente de agua para producir el volumen requerido.

Ejemplo de formulación 7

10

Cápsulas

Ingrediente	Cantidad (mg/cápsula)
2,4,6-Trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-carbonil)-piridin-2-il]-benzamida	15,0
Almidón	407,0
Estearato de magnesio	3,0
Total	425,0 mg

El principio activo, celulosa, almidón, y estearato de magnesio se mezclan, se pasan a través de un tamiz de malla N.º 20 de Estados Unidos, y se cargan en cápsulas de gelatina dura en cantidades de 425 mg.

15 Ejemplo de formulación 8

Formulación intravenosa

Ingrediente	Cantidad
2,4,6-Trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-carbonil)-piridin-2-il]-benzamida	250,0 mg
Solución salina isotónica	1000 ml

Ejemplo de formulación 9 (Ejemplo de referencia)

Comprimidos sublinguales o bucales

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
Sal del ácido clorhídrico de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-carbonil)-piridin-2-il]-benzamida	10,0
Glicerol	210,5
Agua	143,0
Citrato sódico	4,5
Alcohol polivinílico	26,5
Polivinilpirrolidona	15,5
Total	410,0 mg

20

El glicerol, agua, citrato de sodio, alcohol polivinílico, y polivinilpirrolidona se mezclan juntos por agitación continua y manteniendo la temperatura a aproximadamente 90 °C. Cuando los polímeros han ido a la solución, la solución se enfría a aproximadamente 50-55 °C y el principio activo se mezcla lentamente. La mezcla homogénea es vertida en formas hechas de un material inerte para producir una matriz de difusión que contiene fármacos que tiene un espesor de aproximadamente 2-4 mm. Esta matriz de difusión se corta entonces para formar comprimidos

25

individuales que tengan el tamaño apropiado.

Ejemplo de formulación 9 (Ejemplo de referencia)

Comprimidos sublinguales o bucales

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
Sal del ácido hemi-succínico de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-carbonil)-piridin-2-il]-benzamida	5,0 (equivalente de base libre)
Manitol	20
Gelatina	2,0
Agua añadida a volumen total de	100 μ l
Total	27,0 mg

El Compuesto I se disolvió en agua que contenía manitol al 20 % y gelatina al 2 % para proporcionar una solución madre a una concentración de 50 mg/ml (equivalente de base libre). La solución se dividió en alícuotas en formas de 100 μ l de solución cada una. Después, la formulación se congeló a -20 °C durante 3 horas y se liofilizó.

Ejemplo de formulación 8

Formulación intravenosa

Ingrediente	Cantidad por 1,0 ml Formulación
Sal del ácido hemi-succínico de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-carbonil)-piridin-2-il]-benzamida	1,16 mg
Manitol parenteral	50,0 mg
Agua para inyección: c.s. hasta	1,0 ml

El compuesto y manitol se disuelven en agua y después se añade agua para obtener el volumen final deseado. Después, la solución se filtra de forma estéril y se carga asepticamente en los viales adecuados.

Aunque es posible administrar el Compuesto I en los métodos de esta invención directamente sin ninguna formulación, el Compuesto I se administra normalmente en forma de una formulación farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y al menos un principio activo. Estas formulaciones pueden administrarse por la vía de administración oral o intravenosa. El Compuesto I es eficaz tanto como composiciones inyectables como orales.

Para poder administrar por vía transdérmica, es necesario un dispositivo de administración transdérmica ("parche"). Dichos parches transdérmicos pueden usarse para proporcionar infusión continua o discontinua del Compuesto I en cantidades controladas. La construcción y el uso de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos se conoce bien en la técnica. Véase, *por ejemplo*, la Patente de Estados Unidos N.º 5.023.252. Dichos parches pueden construirse para administración continua, pulsátil, o a demanda de agentes farmacéuticos.

Frecuentemente, será deseable o necesario introducir la composición farmacéutica al cerebro, ya sea directa o indirectamente. Las técnicas directas implican normalmente la colocación de un catéter de administración de fármaco en el sistema ventricular del huésped para superar la barrera sangre-cerebro. Tal sistema de administración implantable, usado para el transporte de factores biológicos a regiones anatómicas específicas del cuerpo, se describe en la Patente de Estados Unidos 5.011.472. La administración de fármacos hidrófilos puede mejorarse mediante infusión intra-arterial de soluciones hipertónicas que pueden abrir transitoriamente la barrera sangre-cerebro.

El Compuesto I se formula preferiblemente en una forma de dosificación unitaria. La expresión "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado como se ha descrito anteriormente.

La cantidad del Compuesto I necesaria para ser eficaz, depende de la vía de administración elegida.

Ejemplos

Los siguientes Ejemplos son ilustrativos.

5 Ejemplo 1: Actividad del Compuesto I

El Compuesto I es útil para aumentar la activación del receptor 5-HT_{1F}. Un aumento en la activación del 5-HT_{1F} es útil para tratar una diversidad de trastornos que se han vinculado a un descenso de la neurotransmisión de serotonina en mamíferos, por ejemplo, dolores de cabeza por migraña. Véase la Patente de Estados Unidos N.º 5.708.008, que demuestra el nexo entre la activación del receptor 5-HT_{1F} y la migraña. El Compuesto I puede prepararse usando métodos conocidos en la técnica. Las preparaciones del Compuesto I se describen en la Patente de Estados Unidos N.º 7.423.050 y la Publicación de Estados Unidos N.º 20080300407. Para demostrar el uso del Compuesto I en el tratamiento de la migraña, se determinó la capacidad del Compuesto I para unirse al subtipo del receptor 5-HT_{1F}. La capacidad del Compuesto I para unirse al subtipo del receptor 5-HT_{1F} se midió básicamente como se describe en N. Adham, et al., Proceedings of the National Academy of Sciences (USA), 90:408-412, 1993.

Preparación de la membrana:

Las membranas se prepararon a partir de células Ltk transfectadas (transfectadas con la secuencia del receptor humano 5-HT_{1F}) que se cultivaron a un 100 % de confluencia. Las células se lavaron dos veces con solución salina tamponada con fosfato, se rasparon de las placas de cultivo en 5 ml de solución salina tamponada con fosfato enfriada con hielo, y se centrifugaron a 200 x g durante 5 minutos a 4 °C. El sedimento se suspendió de nuevo en 2,5 ml de tampón Tris enfriado con hielo (Tris HCl 20 mM, pH 7,4 a 23 °C, EDTA 5 mM) y se homogeneizaron con un molino de tejido Wheaton. El lisato se centrifugó posteriormente a 200 x g durante 5 minutos a 4 °C para sedimentar fragmentos grandes que se descartaron. El sobrenadante se recogió y se centrifugó a 40.000 x g durante 20 minutos a 4 °C. El sedimento resultante se lavó una vez en tampón de lavado Tris enfriado con hielo y se suspendió de nuevo en un tampón final que contenía Tris HCl 50 mM y EDTA 0,5 mM, pH 7,4 a 23 °C. Las preparaciones de membrana se mantuvieron sobre hielo y se utilizaron en dos horas para los ensayos de unión a radioligando. Las concentraciones de proteínas se determinaron por el método de Bradford. Anal. Biochem., 72:248-254, 1976.

Unión a radioligando:

La unión a [³H] 5-HT se realizó usando ligeras modificaciones de las condiciones de ensayo de 5-HT_{1D} indicadas por Herrick-Davis y Titeler (J. Neurochem., 50:1624-1631, 1988) con la omisión de ligandos de enmascaramiento. Los estudios de unión a radioligando se consiguieron a 37 °C en un volumen total de 250 µl de tampón (Tris 50 mM, MgCl₂ 10 mM, EDTA 0,2 mM, pargilina 10 µM, ascorbato al 0,1 %, pH 7,4 a 37 °C) en placas de microtitulación de 96 pocillos. Se realizaron estudios de saturación usando [³H] 5-HT a 12 concentraciones diferentes que variaban de 0,5 nM a 100 nM. Los estudios de desplazamiento se realizaron usando [³H] 5-HT 4,5-5,5 nM. El perfil de unión de los fármacos en experimentos de competencia se logró usando concentraciones de 6-12 del compuesto. Los tiempos de incubación fueron de 30 minutos tanto para los estudios de saturación como de desplazamiento, basándose en las investigaciones iniciales que determinaron las condiciones de unión de equilibrio. La unión no específica se definió en presencia de 10 µM de 5-HT. La unión se inició mediante la adición de 50 µl de homogenizados de membrana (10-20 µg). La reacción se terminó por la filtración rápida a través de filtros prelavados (polietilenoimina al 0,5 %) usando un cosechador de células 48R Brandel (Gaithersburg, MD). Posteriormente, los filtros se lavaron durante 5 segundos con tampón enfriado con hielo (Tris HCl 50 mM, pH = 7,4 a 4 °C), se secaron y se colocaron en viales que contenían 2,5 ml de Read-Safe (Beckman, Fullerton, CA) y la radioactividad se midió usando un contador de centelleo líquido Beckman LS 5000TA. La eficiencia del recuento de [³H] 5-HT tenía un promedio de entre el 45-50 %. Los datos de unión se analizaron por análisis de regresión no lineal asistido por ordenador (Accufit y Accucomp, Lunden Software, Chagrin Falls, OH). Los valores de CI₅₀ se convirtieron en valores de K_i usando la ecuación de Cheng-Prusoff. Biochem. Pharmacol., 22: 3099-3108 (1973).

Selectividad para el receptor 5-HT_{1F}

El Compuesto I es relativamente selectivo para el receptor 5-HT_{1F}, particularmente en comparación con otros subtipos del receptor 5-HT, específicamente otros receptores en la subclase 5-HT₁, como, por ejemplo, pero sin limitación, los subtipos del receptor 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, y 5-HT_{1E}. La afinidad para estos otros subtipos de receptores puede determinarse fácilmente mediante una ligera modificación de los ensayos de unión de receptores de radioligandos descritos anteriormente usando las células transfectadas con el subtipo de receptor deseado en lugar de las células transfectadas con el subtipo del receptor 5-HT_{1F}. La afinidad de unión del Compuesto I se determinó mediante dichos ensayos y se encontró como selectiva para el receptor 5-HT_{1F}; es decir, la afinidad del Compuesto I para el receptor 5-HT_{1F} era en su conjunto, más alta que para otros subtipos de receptores, en particular para los subtipos de receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}.

Medición de la formación de cAMP

Como se indicó por R.L. Weinshank, et al., documento WO93/14201, el receptor 5-HT_{1F} está funcionalmente acoplado a una proteína G según se mide por la capacidad de los fármacos de serotonina y serotoninérgicos para inhibir la producción de cAMP estimulada por forskolina en las células NIH3T3 transfectadas con el receptor 5-HT_{1F}. La actividad de la adenilato ciclasa se determinó usando técnicas estándar. Se consigue un efecto máximo por la serotonina. Se determina un E_{máx} dividiendo la inhibición de un compuesto de ensayo por el efecto máximo y determinando un porcentaje de inhibición. N. Adham, et al., *anteriormente*; R.L. Weinshank, et al., Proceedings of the National Academy of Sciences (USA), 89:3630-3634, 1992; y las referencias citadas en el mismo.

Las células NIH3T3 transfectadas del receptor 5-HT_{1F} humanas (B_{máx} estimado a partir de estudios de competición de un punto = 488 fmol/mg de proteína) se incubaron en DMEM, teofilina 5 mM, HEPES 10 mM (ácido 4-[2-hidroxi-etil]-1-piperazina-etanosulfónico) y pargilina 10 µM durante 20 minutos a 37 °C, CO₂ al 5 %. Las curvas de dosis-efecto de fármacos se realizaron entonces añadiendo 6 diferentes concentraciones finales de fármaco, seguidas inmediatamente de la adición de forskolina (10 µM). Posteriormente, las células se incubaron durante 10 minutos más a 37 °C, CO₂ al 5 %. El medio se aspiró y la reacción se detuvo mediante la adición de HCl 100 mM. Para demostrar el antagonismo competitivo, una curva de dosis-respuesta para 5-HT se midió en paralelo, usando una dosis fija de metiotepina (0,32 µM). Las placas se almacenaron a 4 °C durante 15 minutos y después se centrifugaron durante 5 minutos a 500 x g para sedimentar desechos celulares, y el sobrenadante se dividió en alícuotas y se almacenó a -20 °C antes de la evaluación de la formación de cAMP por radioinmunoensayo (kit de radioinmunoensayo de cAMP; Advanced Magnetics, Cambridge, MA). La radioactividad se cuantificó usando un contador Packard COBRA Auto Gamma, equipado con software de reducción de datos. El Compuesto I se ensayó y se descubrió que era un agonista del receptor 5-HT_{1F} en el ensayo de cAMP descrito anteriormente.

Ensayo de extravasación de proteínas

El siguiente ensayo se realizó para determinar la capacidad del Compuesto I para inhibir la extravasación de proteínas, cuyo ensayo es también un ensayo funcional para el mecanismo neuronal de la migraña.

Se anestesiaron ratas Harlan Sprague-Dawley (225-325 g) o cobayas de Charles River Laboratories (225-325 g) con pentobarbital sódico por vía intraperitoneal (65 mg/kg o 45 mg/kg respectivamente) y se colocaron en un marco estereotáxico (David Kopf Instruments) con la barra incisiva ajustada a -3,5 mm para ratas o -4,0 mm para cobayas. Después de una incisión en la línea media del cuero cabelludo sagital, se perforaron dos pares de orificios bilaterales a través del cráneo (6 mm en sentido posterior, 2,0 y 4,0 mm lateralmente en ratas, 4 mm en sentido posterior y 3,2 y 5,2 mm lateralmente en cobayas, todas las coordenadas referidas al bregma). Los pares de electrodos estimulantes de acero inoxidable, aislados excepto en los extremos (Rhodes Medical Systems, Inc.), se bajaron a través de los orificios en ambos hemisferios a una profundidad de 9 mm (ratas) o 10,5 mm (cobayas) a partir de la duramadre.

La vena femoral se expuso y se inyectó una dosis de Compuesto I por vía intravenosa (1 ml/kg). Aproximadamente 7 minutos más tarde, una dosis de 50 mg/kg de azul de Evans, un colorante fluorescente, también se inyectó por vía intravenosa. El azul de Evans se complejó con proteínas en la sangre y funcionó como un marcador para la extravasación de proteínas. Exactamente 10 minutos después de la inyección del Compuesto I, se estimuló el ganglio trigeminal izquierdo durante 3 minutos a una intensidad de corriente de 1,0 mA (5 Hz, 4 ms de duración) con un potenciostato/galvanostato Modelo 273 (EG&G Princeton Applied Research).

Quince minutos después de la estimulación, los animales se sacrificaron y se desangraron con 20 ml de solución salina. La parte superior del cráneo se eliminó para facilitar la recolección de las membranas durales. Las muestras de membrana se eliminaron de ambos hemisferios, se aclararon con agua y se extendieron planas sobre portaobjetos microscópicos. Una vez secos, los tejidos se cubrieron con una solución al 70 % de glicerol/agua.

Se usó un microscopio de fluorescencia (Zeiss) equipado con un monocromador de rejilla y un espectrofotómetro para cuantificar la cantidad de colorante azul de Evans en cada muestra. Se utilizó una longitud de onda de excitación de aproximadamente 535 nm y se determinó la intensidad de emisión a 600 nm. El microscopio se equipó con una fase motorizado y también se interconectó con un ordenador personal. Esto facilitó el movimiento controlado por ordenador de la fase con mediciones de fluorescencia en 25 puntos (etapas de 500 µm) en cada muestra dural. La desviación media y estándar de las mediciones se determinaron por el ordenador.

La extravasación inducida por la estimulación eléctrica del ganglio trigeminal fue un efecto ipsilateral (es decir, se produce solamente en el lado de la duramadre en el que se estimuló el ganglio trigeminal). Esto permite que la otra mitad (no estimulada) de la duramadre se use como control. Se calculó la relación entre la cantidad de extravasación en la duramadre desde el lado estimulado en comparación con el lado no estimulado. Los controles salinos arrojaron una relación de aproximadamente 2,0 en ratas y 1,8 en cobayas. Por el contrario, un compuesto que previene eficazmente la extravasación en la duramadre del lado estimulado tendría una relación de aproximadamente 1,0. Se generó una curva dosis-respuesta y se aproximó la dosis que inhibió la extravasación en un 50 % (ID₅₀). El compuesto I se ensayó mediante el procedimiento anterior y se encontró que inhibía significativamente la

extravasación dural de proteínas plasmáticas.

Contracción de vena safena de conejo

- 5 El Compuesto I se ensayó en un ensayo de contracción de vena safena de conejo para medir su capacidad de mediar la vasoconstricción.

10 Se sacrificaron conejos blancos de Nueva Zelanda macho (3-6 lb) (Hazleton, Kalamazoo, MI) mediante una dosis letal de pentobarbital sódico (325 mg) inyectada en la vena de la oreja. Los tejidos se disecaron sin tejido conectivo, se canularon *in situ* con tubos de polietileno (PE50, diámetro exterior = 0,97 mm) y se colocaron en placas de Petri que contenían la solución de Krebs modificada (descrita más adelante). Las puntas de dos agujas hipodérmicas de acero inoxidable de calibre 30 dobladas en forma de L se introdujeron en el tubo de polietileno. Los vasos se empujaron suavemente desde la cánula sobre las agujas. Después, las agujas se separaron para que la inferior se uniera con hilo a una varilla de vidrio estacionaria y la superior se atara con hilo al transductor.

15 Los tejidos se montaron en baños de órganos que contenían 10 ml de solución de Krebs¹ modificada de la siguiente composición: NaCl 118,2 mMol, KCl 4,6 mMol, CaCl₂·H₂O 1,6 mMol, KH₂PO₄ 1,2 mMol, MgSO₄ 1,2 mMol, dextrosa 10,0 mMol y NaHCO₃ 24,8 mMol. Las soluciones de baño tisular se mantuvieron a 37 °C y se airearon con O₂ al 95 % y CO₂ al 5 %. Se aplicó una fuerza de reposo óptima inicial de 1 g a la vena safena. Las contracciones isométricas se registraron como cambios en los gramos de fuerza en un Dynograph Beckman con transductores Statham UC-3 y accesorios de microescala. Se permitió que los tejidos se equilibraran de 1 a 2 horas antes de la exposición a los fármacos. Las curvas acumulativas de concentración-respuesta del agonista se generaron en los tejidos y no se utilizó tejido para generar más de dos curvas de concentración-respuesta del agonista. Los resultados se expresan como una CE₅₀ media y la respuesta máxima se expresa como un porcentaje de la respuesta máxima de contracción tisular a KCl 67 mM administrado inicialmente a cada tejido.

30 Este ensayo de vasoconstricción mide dos parámetros importantes, la contracción de la vena safena (CE₅₀) y la contracción máxima como % de respuesta máxima de KCl (% KCl manx). La contracción de la vena safena (CE₅₀) es una medida de la dosis requerida para contraer tejido al 50 % de la respuesta máxima que el compuesto específico es capaz de mediar. La respuesta máxima que la vena safena es capaz de exhibir se mide después de la administración de una concentración alta (67 mM) de KCl. El % de contracción máxima de KCl es la relación de la respuesta máxima que el compuesto específico es capaz de mediar dividido por la respuesta máxima que el tejido puede producir tras la estimulación con KCl. Para los fines de esta solicitud, se puede considerar que un compuesto no tiene actividad vasoconstrictora significativa si produce una contracción máxima de menos del 5 % de la contracción producida por el control positivo de KCl 67 mM a concentraciones de compuestos de hasta 100 µM.

40 El Compuesto I se ensayó con el ensayo de vena safena anterior y se encontró que no era significativamente vasoconstrictivo. Esto contrasta en gran medida con los compuestos de la técnica anterior para el tratamiento de la migraña dirigida al modelo vasoconstrictor neural para el tratamiento de la migraña, cuyos compuestos se seleccionaron sobre la base de una fuerte actividad vasoconstrictora, como, por ejemplo, sumatriptán (tratamiento conocido para la migraña), que tiene una CE₅₀ de 0,66 mM y un %_{máx} de KCl de 64,20 en este ensayo.

Índice de especificidad

- 45 La especificidad del Compuesto I para la inhibición mediada por 5-HT_{1F} de la extravasación de proteínas neuronales frente a la actividad vasoconstrictora puede expresarse con un Índice de Especificidad, que es la relación de vasoconstricción con respecto a la eficacia en la inhibición de la extravasación de proteínas neuronales:

$$\text{Índice de Especificidad} = \frac{\text{Vasoconstricción corregida } CE_{50} (M)}{\text{Extravasación } ID_{50} (mMol/kg)}$$

50 La Vasoconstricción Corregida tiene en cuenta la contracción máxima con respecto al KCl para cada compuesto individual, y se define como el valor de CE₅₀ de la vasoconstricción dividido por el %_{máx} de KCl.

55 Por ejemplo, sumatriptán tiene una vasoconstricción corregida de CE₅₀ de $1,03 \times 10^{-8}$ M (CE₅₀ 0,66 mM ÷ 64,20 %_{máx} de KCl) y una inhibición de extravasación ID₅₀ de $2,6 \times 10^{-8}$ mMol/Kg, dando un Índice de especificidad de 0,40.

Por lo tanto, el procedimiento para determinar el Índice de especificidad de cualquier compuesto dado es el siguiente:

- 60 1. Medir la afinidad del compuesto por el receptor 5-HT_{1F} usando el método de unión a radioligando descrito anteriormente;
2. Una vez se ha establecido la afinidad para el receptor 5-HT_{1F}, determinar si el compuesto es un agonista, un agonista parcial o un antagonista del receptor 5-HT_{1F} por su respuesta en el ensayo de cAMP descrito anteriormente;
- 65 3. Si se demuestra que el compuesto es un agonista o agonista parcial con un E_{máx} de al menos

aproximadamente el 50 %, medir la eficacia del compuesto en la inhibición de la extravasación de proteínas y la contracción de la vena safena usando los ensayos descritos anteriormente; y
4. calcular el índice de especificidad como se muestra anteriormente.

- 5 Un compuesto con un Índice de Especificidad mayor de 1 es útil para los métodos y usos de la presente invención, y se prefieren valores mayores para el Índice de Especificidad. Un índice de especificidad mayor indica una mayor especificidad para la eficacia en la inhibición de la extravasación de proteínas neuronales sobre la vasoconstricción.

10 **Ejemplo 2:** Estudio de doble ciego aleatorio controlado por placebo de dosis variable con grupos paralelos del Compuesto I oral en el tratamiento agudo de la migraña

Se realiza un estudio para evaluar la eficacia (respuesta a la cefalea a las dos horas) de un intervalo de dosis orales de Compuesto I. Un objetivo secundario es explorar el transcurso temporal y el efecto de un intervalo de niveles de dosis del Compuesto I sobre las características de la migraña, incluyendo:

15 respuesta a la cefalea, proporción de pacientes sin dolor, recurrencia de cefalea, náuseas, fotofobia, fonofobia, vómitos, discapacidad, uso de medicación de rescate e impresión global del paciente. El estudio explora la seguridad y tolerabilidad de una gama de dosis de Compuesto I en términos de eventos adversos, examen físico, signos vitales, evaluaciones de laboratorio y ECG. El protocolo de estudio se describe a continuación:

20 Este es un estudio prospectivo aleatorizado, de doble ciego, controlado con placebo de dosis variable en sujetos con migraña. Se les pide a los pacientes que traten un único ataque de migraña con la medicación del estudio en casa. La participación en el estudio de cada sujeto consiste en una visita de selección con un contacto telefónico en 5 días para confirmar la elegibilidad, un período de tratamiento de hasta 8 semanas durante el cual se pide al sujeto que trate un ataque de migraña con una única dosis de uno de los cuatro niveles de dosis de Compuesto I oral o placebo, y una visita de seguimiento en los 14 días posteriores al tratamiento de un ataque.

30 Después la selección, los sujetos se asignan aleatoriamente para recibir el Compuesto I oral (50, 100, 200 o 400 mg) o el placebo correspondiente a usar como el primer tratamiento de un nuevo ataque de migraña. Los sujetos son instruidos para no tratar un ataque hasta que su elegibilidad haya sido confirmada por teléfono una vez que se hayan completado todas las evaluaciones de selección. Una vez que se confirma la elegibilidad, se solicita a los sujetos que traten su próximo ataque de migraña dentro de las 4 horas posteriores a su inicio, siempre que la gravedad del dolor de cabeza sea al menos moderada en ese momento y no mejore. Los sujetos registran su respuesta durante las próximas 48 horas usando una tarjeta de diario. Se pide a los sujetos que no usen medicamentos de rescate hasta por lo menos 2 horas después de tomar la medicación del estudio. Una vez que se ha tratado un ataque, los sujetos contactan con la clínica para programar una visita de seguimiento tan pronto como sea posible y dentro de los 14 días posteriores al tratamiento. Los pacientes se asignan a uno de los cuatro niveles de dosis del Compuesto I o del placebo correspondiente en la relación 1:1:1:1 según una lista de aleatorización predefinida. Al menos 340 pacientes tratan un ataque con la medicación del estudio.

Criterios para la inclusión/exclusión:

45 Inclusión: los sujetos se incluyen en el estudio solamente si se cumplen todos los criterios siguientes: Pacientes con migraña con o sin aura que cumplan con los criterios de diagnóstico IHS 1.1 y 1.2.1 (2004); Antecedentes de migraña durante al menos 1 año; Aparición de migraña antes de los 50 años; Antecedentes de 1-8 ataques de migraña al mes; Pacientes masculinos o femeninos de entre 18 y 65 años; Las pacientes en edad fértil deben usar una forma de anticoncepción altamente eficaz (por ejemplo, anticonceptivos orales combinados, DIU, abstinencia, pareja con vasectomía); Capaz y dispuesto a dar su consentimiento informado por escrito; Capaz y dispuesto a completar una tarjeta de diario de migraña para registrar los detalles del ataque tratado con la medicación del estudio.

55 Exclusión: Los sujetos se excluyen del estudio si se cumple alguno de los siguientes criterios: Antecedentes de amenaza para la vida o reacción adversa intolerable a cualquier triptano; Uso de medicamentos profilácticos para la migraña recetados dentro de los 30 días previos a la Visita de selección y durante la participación en el estudio; Mujeres embarazadas o lactantes; Mujeres en edad fértil que no usan anticonceptivos altamente eficaces; Antecedentes o evidencia de enfermedad arterial coronaria, ictus isquémico o hemorrágico, epilepsia o cualquier otra afección que ponga al paciente en mayor riesgo de convulsiones; Antecedentes de hipertensión (controlada o no controlada); Antecedentes de hipotensión ortostática; BP sentado >160 mmHg sistólica o >90 mmHg diastólica en 2 mediciones repetidas en la exploración; Uso actual de fármacos cardiovasculares hemodinámicamente activos; Antecedentes dentro de los 3 años anteriores o evidencia actual de abuso de cualquier fármaco, con prescripción o ilícito, o alcohol; Insuficiencia renal o hepática significativa; Participación previa en este ensayo clínico; Participación en cualquier ensayo clínico de un fármaco o dispositivo experimental en los 30 días previos; Cualquier afección médica o prueba de laboratorio que, a juicio del investigador, haga que el paciente no sea apto para el estudio; Infección conocida por hepatitis B o C o VIH; Sujetos que son empleados del patrocinador; Parientes de, o el personal que informa directamente al investigador; Pacientes con

hipersensibilidad conocida al Compuesto I, otros agonistas del receptor 5-HT_{1F} o a cualquier excipiente del producto farmacéutico del Compuesto; Pacientes que fueron tratados con medicación del estudio en un estudio anterior de Colucid (Los pacientes seleccionados pero no tratados según ese protocolo no están excluidos).

5 Los criterios para la evaluación incluyen:

10 Eficacia/Farmacodinámica: Gravedad del dolor de cabeza (escala de 4 puntos: ninguna, leve, moderada, grave); Recurrencia del dolor de cabeza en 48 horas; Presencia o ausencia de náuseas; fonofobia, fotofobia, vómitos; Discapacidad (escala de 4 puntos: ninguna, leve, moderada, grave); Requisito de medicación de rescate entre 2 y 48 horas (sí o no); Impresión global del paciente (escala de 7 puntos); Tiempo hasta el alivio del dolor de cabeza y tiempo hasta estar sin dolor
Seguridad: Examen físico; Eventos adversos (informados espontáneamente); Signos vitales; Electrocardiogramas de 12 derivaciones; Parámetros clínicos de laboratorio; Análisis estadístico

15 Eficacia:

Este estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, de doble ciego, de grupos paralelos, controlado por placebo está diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad del Compuesto I oral en el tratamiento agudo de la migraña. La proporción de sujetos con alivio de dolor de cabeza 2 horas después de la dosis es el parámetro de eficacia principal. El análisis de eficacia primario prueba la hipótesis nula de que las proporciones de sujetos con alivio de la cefalea 2 horas después de la dosis son las mismas en los cinco grupos de estudio, frente a la hipótesis alternativa de una tendencia lineal positiva en las tasas de respuesta, usando la prueba de Cochran-Armitage para la tendencia. El análisis primario se realiza en la población con intención de tratar modificada, definida como todos los sujetos que tratan un ataque con la medicación del estudio, utilizando una prueba unilateral con un nivel de significación del 5 %. Los pacientes que no documentan la gravedad del dolor de cabeza a las 2 horas o el uso de medicación de rescate antes de ese punto de tiempo se excluyen del conjunto de análisis.

Usando un modelo de regresión logística que incluye los datos de los cinco grupos de tratamiento, los análisis de eficacia adicionales comparan cada grupo de dosis activa con el grupo placebo. Los análisis adicionales también se basan en un conjunto de sujetos por protocolo. No se planea ningún análisis provisional.

El tamaño de muestra se estimó suponiendo una tasa de respuesta del 40 % en el grupo de placebo y una tasa del 65 % en el grupo de dosis activa más alta. Suponiendo que los grupos de tratamiento están espaciados equitativamente y que los índices de posibilidades de respuesta son iguales entre pares de grupos de dosis adyacentes, el tamaño de muestra requerido se estimó usando el enfoque de Nam (1987). Basándose en la aleatorización 1:1:1:1:1, se requiere un tamaño de muestra total de 330 pacientes (66 por grupo) para un 90 % de potencia, basado en una prueba unilateral con un nivel de significación del 5 %.

Seguridad:

Se resumen los eventos adversos, y las tasas de eventos se presentan por grupo de tratamiento. Los datos de laboratorio se resumen por grupo de tratamiento en términos de cambio desde el estado inicial.

Ejemplo 3: Tratamiento agudo de la migraña con el Compuesto I por administración intravenosa

El Compuesto I es un agonista novedoso, altamente selectivo y potente en los receptores 5-HT_{1F} que carece de actividad vasoconstrictora. Los experimentos preclínicos y clínicos tempranos predicen la eficacia antimigraña aguda del Compuesto I que está mediado a través de un mecanismo no vascular, principalmente neuronal. En un estudio multicéntrico, controlado por placebo, de doble ciego, secuencial grupal, asignación de tratamiento adaptativo, prueba de concepto y búsqueda de dosis, 130 pacientes fueron tratados en el hospital durante un ataque de migraña. Los pacientes fueron asignados a un nivel de dosis intravenosa de Compuesto I o placebo en cohortes pequeñas. La dosis inicial fue de 2,5 mg. Las dosis posteriores se ajustaron, hacia arriba o hacia abajo, de acuerdo con la seguridad y la eficacia observadas en la cohorte anterior. La medida de resultado primaria fue la respuesta al dolor de cabeza, definida como la mejora de la cefalea moderada o grave al inicio del tratamiento, hasta cefalea leve o sin dolor a las 2 horas después de la dosis. El estudio fue diseñado para explorar la relación de respuesta a la dosis global, pero no fue capaz de diferenciar dosis individuales de placebo, ni detectar diferencias de efecto para otros síntomas de migraña.

Cuarenta y dos pacientes recibieron placebo y 88 recibieron el Compuesto I en dosis de 2,5 a 45 mg. Los pacientes fueron observados en la clínica durante 4 horas después del tratamiento y utilizaron una tarjeta de diario para registrar los síntomas y los eventos adversos durante hasta 24 horas. El estudio finalizó cuando la dosis de 20 mg cumplió con las reglas de detención de eficacia predefinidas. Cincuenta y cuatro con respecto al 75 % de los pacientes tratados en los grupos de dosis de 10, 20, 30 y 45 mg mostraron una respuesta del dolor de cabeza de 2 horas, en comparación con el 45 % en el grupo de placebo ($p = 0,0126$ para la asociación lineal entre las tasas de respuesta y niveles de dosis). La impresión global del paciente a las 2 h y la falta de necesidad de medicación de rescate también mostraron correlaciones lineales estadísticamente significativas con la dosis.

El Compuesto I en general fue bien tolerado. Los eventos adversos fueron notificados por el 65 % de los pacientes en el Compuesto I y por el 43 % en el placebo y generalmente fueron leves. Los mareos, parestesias y sensaciones de pesadez (normalmente en las extremidades) fueron más comunes en el Compuesto I. A dosis intravenosas de 20 mg y superiores, el Compuesto I demostró ser eficaz en el tratamiento agudo de la migraña. Sin desear quedar ligados a teoría alguna, el mecanismo de acción no vascular neuronal del Compuesto I puede ofrecer un medio alternativo para tratar la migraña, especialmente en pacientes que tienen contraindicaciones para agentes con actividad vasoconstrictora.

Métodos

El presente estudio fue un ensayo clínico multinacional y multicéntrico realizado en 11 centros en Alemania, 4 en Finlandia y 3 en los Países Bajos. El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y los estándares internacionalmente aceptados de Buenas Prácticas Clínicas. Antes del inicio, fue aprobado por las autoridades reguladoras relevantes y los comités de ética independientes. Todos los sujetos dieron su consentimiento informado por escrito. El identificador en clinicaltrials.gov es NCT00384774.

Diseño del estudio

El estudio utilizó un diseño prospectivo, aleatorizado, de doble ciego, controlado con placebo con asignación de tratamiento adaptativo secuencial grupal (Olesen J et al., *N Engl J Med* 2004; 350: 1104-10; Hall DB et al., *Contemporary Clinical Trials* 2005; 26: 349-63). Los pacientes se asignaron a un nivel de dosis del Compuesto I en cohortes pequeñas, consistiendo las primeras 20 cohortes en 6 pacientes (4 recibieron el Compuesto I y 2 placebo) y cohortes posteriores de 5 pacientes (4 Compuesto I y 1 placebo). La primera cohorte se asignó al nivel de dosis de 2,5 mg. La dosis utilizada en cohortes posteriores dependía de la respuesta al dolor de cabeza (cefalea moderada o grave reducida a leve o nula a las 2 horas) de la cohorte anterior: si respondieron 2 o menos de los 4 pacientes tratados, la dosis se aumentó, y si 3 o más de los 4 pacientes tratados con tratamiento activo habían respondido, la dosis se redujo. Las reglas de ajuste de la dosis se eligieron para identificar las dosis de Compuesto I con una eficacia similar o mejor que un triptano oral. Esta secuencia de escala o reducción de la dosis se modificará si 2 o más pacientes tratados con tratamiento activo en cualquier cohorte experimentaron un evento adverso severo no grave, en cuyo caso la dosis se reducirá para la próxima cohorte independientemente de la tasa de respuesta. La aparición de un evento adverso grave relacionado con el fármaco conducirá a la suspensión automática de la aleatorización en espera de una revisión de seguridad. La dosis más baja permisible de Compuesto I fue de 1 mg y la más alta fue de 60 mg. Las dosis de más de 60 mg del Compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se administran por vía intravenosa durante 20 minutos no son bien toleradas.

El proceso de ajuste de la dosis hacia arriba y hacia abajo se finalizó con la selección de una dosis eficaz cuando se cumplieron los siguientes criterios: al menos 5 bloques de pacientes habían sido tratados con esta dosis, y para al menos 4 bloques, la regla de decisión requirió una disminución de la dosis. Como alternativa, el proceso de selección de la dosis podría haber finalizado, sin la selección de una dosis eficaz, si se hubieran tratado 5 bloques consecutivos de pacientes a la dosis máxima requiriendo con las reglas de escala un aumento de la dosis cada vez.

Exploración y selección de pacientes

Los pacientes se examinaron inicialmente para determinar su elegibilidad en una visita ambulatoria fuera de un ataque de migraña, y se les invitó a regresar a la clínica para el tratamiento con la medicación del estudio de un ataque de migraña nuevo, moderado o grave dentro de las 4 horas del inicio. Al regresar a la clínica, se volvió a confirmar la elegibilidad para el estudio y se asignó al azar al paciente. Los pacientes eran aptos para el estudio si tenían entre 18 y 65 años de edad y tenían al menos un año de antecedentes de migraña con o sin aura cumpliendo con los criterios de diagnóstico IHS 1.1 y 1.2.1 (2004), con una aparición de migraña antes de la edad de 50 años (Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. *The International Classification of Headache Disorders* (segunda edición). Cephalalgia 2004; 24; Suppl1:1-160). Los pacientes debían experimentar entre 1 y 8 ataques de migraña al mes y no estar usando medicación profiláctica para la migraña. Los pacientes tenían buena salud general y no tenían evidencia de enfermedad vascular o hipertensión. Se excluyeron los pacientes con intolerancia previa a triptanos. Se excluyeron las mujeres embarazadas o lactantes, así como las mujeres en edad fértil que no usaban una forma de anticoncepción altamente fiable.

Procedimientos de estudio

A la vuelta del paciente a la clínica, se obtuvieron instrucciones de dilución del fármaco del estudio de un sistema de aleatorización en línea por un farmacéutico u otro personal del estudio, independiente del investigador, y se preparó el fármaco del estudio para perfusión. Tanto el investigador como el farmacéutico eran ciegos con respecto a activo o placebo y solamente el farmacéutico conocía la dilución. Todos los pacientes recibieron una infusión intravenosa de 60 ml durante 20 minutos. Los datos de eficacia y seguridad antes y después de la administración del fármaco del estudio se introdujeron inmediatamente en un sistema electrónico de captura de datos, permitiendo así que la respuesta al dolor de cabeza se usara para dirigir la asignación de la dosis para cohortes posteriores.

Después de completarse las evaluaciones iniciales, se infundió el Compuesto I o el placebo por vía intravenosa durante 20 minutos y se controló al paciente para determinar su seguridad y eficacia durante al menos 4 horas. Los datos se ingresaron simultáneamente en un sistema electrónico de captura de datos en línea. Los pacientes fueron dados de alta de la clínica después de 4 h y continuaron registrando los síntomas de la migraña y los eventos adversos hasta las 24 h con una tarjeta de diario.

Evaluación de síntomas

Se evaluaron varios síntomas diferentes. La gravedad del dolor de cabeza se midió en una escala de cuatro puntos con 0 = sin dolor, 1 = dolor leve, 2 = dolor moderado, 3 = dolor intenso. Los síntomas asociados (náuseas, vómitos, fotofobia, fonofobia) se registraron como presentes o ausentes. La discapacidad se documentó en una escala de cuatro puntos con 0 = sin discapacidad, 1 = discapacidad leve, 2 = discapacidad moderada, 3 = discapacidad grave. Los datos para la impresión global del paciente se recogieron en una escala de siete puntos con 1 = muchísimo mejor, 2 = mucho mejor, 3 = un poco mejor, 4 = sin cambios, 5 = un poco peor, 6 = mucho peor, 7 = muchísimo peor.

La medida de eficacia primaria fue la respuesta al dolor de cabeza, definida como una reducción en la gravedad de la cefalea desde moderada o grave del inicio a leve o sin dolor de cabeza a las 2 horas después del inicio de la infusión del fármaco del estudio (HIS Clinical Trials Subcommittee. Guidelines for Controlled Trials in Migraine: segunda edición, Cephalalgia 2000: 20: 765-786). Las medidas secundarias de eficacia fueron: tasas de respuesta a la cefalea a los 10 min, 20 min, 40 min, 60 min, 90 min, 180 min y 240 min después del inicio de la infusión de fármaco de estudio; tasas de libre de dolor de cabeza (reducción de dolor de cabeza de moderado o grave del inicio del tratamiento a ausencia de dolor de cabeza) a los 10 min, 20 min, 40 min, 60 min, 90 min, 120 min, 180 min y 240 min después del inicio del fármaco de estudio; tasas de respuesta sostenida, definida como una cefalea moderada o grave al inicio que se volvió leve o sin dolor de cabeza a las 2 h después del inicio del fármaco del estudio y que no recidivó (se volvió moderada o grave) dentro de las 24 horas del inicio del fármaco del estudio; tasas sin dolor sostenido, definido como una cefalea moderada o grave al inicio del estudio que no causó dolor de cabeza a las 2 h después del inicio del fármaco del estudio y que no recidivó (se volvió leve, moderada o grave) dentro de las 24 h del inicio del fármaco del estudio; presencia de náuseas, vómitos, fotofobia y fonofobia, y grado de discapacidad clínica durante todo el transcurso del estudio; proporción de pacientes que usan medicación de rescate entre 2 y 24 horas después del inicio del fármaco del estudio, e impresión global del paciente 2 horas después del inicio del fármaco del estudio.

Métodos estadísticos

El tamaño de la muestra diana de como máximo 160 pacientes, con al menos 20 pacientes tratados con un nivel de dosis eficaz y al menos 10 pacientes tratados con placebo, se seleccionó para proporcionar datos preliminares apropiados sobre los que elegir un intervalo de dosis para una evaluación posterior. Las propiedades estadísticas de las pruebas de hipótesis para comparar uno o más niveles de dosis con placebo cuando las dosis se asignan usando el diseño de asignación de tratamiento adaptativo secuencial grupal no se conocían. Por lo tanto, no se usaron pruebas estadísticas formales para declarar el estudio como "positivo" o "negativo", y el estudio no recibió la potencia estadística necesaria. Además, el tamaño de muestra no recibió energía por consideraciones estadísticas.

Al final del estudio, las tasas de respuesta a la cefalea se resumieron por nivel de dosis. La prueba de Mantel-Haenszel se utilizó para evaluar una relación dosis-respuesta. Dado que el estudio finalizó debido a la selección de una dosis eficaz, se utilizó la prueba exacta de Fisher para comparar las tasas de respuesta al dolor de cabeza para la dosis seleccionada frente a placebo. En todos los análisis, los resultados para cada nivel de dosis (incluido el placebo) se combinaron en todos los bloques donde se utilizó esa dosis.

Todos los pacientes que recibieron cualquier medicamento del estudio se incluyeron en la población de análisis. Los pacientes se analizaron de acuerdo con el tratamiento y el nivel de dosis que realmente recibieron, que fue en todos los casos a los que fueron asignados al azar. Los valores faltantes no fueron reemplazados.

Población de pacientes

En total, se seleccionaron 372 pacientes en 18 centros de Finlandia, Alemania y los Países Bajos y 130 regresaron para recibir tratamiento en la clínica. Estos 130 pacientes formaron la población de análisis. En general, los grupos de tratamiento se combinaron bien para determinar las características demográficas y de referencia para la población de análisis (Tabla 1).

Tabla 1. Datos demográficos del paciente y características de fondo: Población de análisis

	Placebo N (%)	Compuesto I						Total N (%)
		2,5 mg N (%)	5 mg N (%)	10 mg N (%)	20 mg N (%)	30 mg N (%)	45 mg N (%)	
Sexo:								
Hombre	4 (9,5)	1 (25,0)	2 (25,0)	3 (12,5)	4 (14,3)	2 (12,5)	1 (25,0)	13 (14,8)
Mujer	38 (90,5)	3 (75,0)	10 (83,3)	21 (87,5)	24 (85,7)	14 (87,5)	3 (75,0)	75 (85,2)
Etnia:								
Caucásica	42 (100,0)	4 (100,0)	11 (91,7)	20 (83,3)	28 (100,0)	16 (100,0)	4 (100,0)	83 (94,3)
No caucásica	0	0	1 (8,3)	4 (16,7)	0	0	0	5 (5,6)
Edad media (años)	40,3	46,8	39,2	34,2	38,9	40,3	40,8	38,4
Antecedentes de migraña:								
Media mensual	3,3	5,5	3,8	3,3	3,3	3,5	2,8	3,5
Frecuencia de los ataques								
Duración media	21,2	30,1	18,2	17,9	20,5	21,6	16,4	19,9
Antecedentes de migraña (años)								
Actualmente fumadores	7 (16,7)	0	2 (16,7)	0	7 (25,0)	4 (25,0)	1 (25,0)	14 (15,9)

1 N para cada grupo de dosis: 2,5 mg: 4; 5 mg: 12; 10 mg: 24; 20 mg: 28; 30 mg: 16; 45 mg: 4.

La mayoría de los pacientes eran mujeres en ambos grupos de tratamiento: relación M:H para el Compuesto I 6:1, y para el placebo 10:1. La mayoría de los pacientes eran caucásicos en ambos grupos de tratamiento (Compuesto I al 94,3 %, placebo al 100 %). Los pacientes tenían entre 19 y 63 años, con una edad media de 38,4 años en el grupo del Compuesto I, y 40,3 años en el grupo del placebo. La secuencia de asignación de pacientes a los grupos de tratamiento se muestra en la figura 1.

Eficacia

La escala de la dosis se terminó después de 130 pacientes, cuando las reglas de detención predefinidas identificaron 20 mg como una dosis eficaz basándose en los resultados para el criterio de valoración primario (figuras 2 y 3). Una mayor proporción de pacientes mostró una respuesta del dolor de cabeza en 2 horas en los grupos de dosis de 10 mg, 20 mg, 30 mg y 45 mg de Compuesto I (54,2 % al 75 %) en comparación con el placebo (45,2 %) (figura 3). La asociación lineal entre la tasa de respuesta y el nivel de dosis fue estadísticamente significativa ($p = 0,0126$; prueba de Mantel-Haenszel para la tendencia). Debido a la potencia insuficiente para comparar los niveles de dosis individuales, ninguna dosis del Compuesto I individual fue estadísticamente significativamente diferente de placebo en el punto de tiempo de 2 h (prueba exacta de Fisher). Se observó una tendencia similar para aumentar la eficacia con dosis crecientes (aunque no se ensayó estadísticamente) para determinar la ausencia de dolor de cabeza a las 2 horas después de la dosis. De acuerdo con estos hallazgos, la proporción de pacientes que usó medicación de rescate mostró una tendencia inversa con la dosis.

La Tabla 2 muestra la proporción de pacientes en cada grupo que lograron una respuesta del dolor de cabeza en los puntos de tiempo de 10 minutos a 4 horas. Las dosis de 20 mg o más comienzan a separarse del placebo tan pronto como 20 minutos después del inicio de la infusión.

Tabla 2. Proporción de pacientes con respuesta del dolor de cabeza (predosis moderada o severa que llega a ser leve o nula) 10 a 240 minutos después de la dosis.

Tiempo	Porcentaje de pacientes cada vez						
	Placebo	Compuesto I					
		2,5 mg	5 mg	10 mg	20 mg	30 mg	45 mg
10	11,9	0,0	8,3	8,3	14,3	12,5	75,0*
20	26,2	0,0	16,7	25,0	39,3	50,0	75,0
40	35,7	0,0	25,0	37,5	50,0	75,0*	75,0
60	33,3	50,0	25,0	50,0	53,6	75,0*	50,0
90	47,6	50,0	25,0	45,8	53,6	68,8	75,0
120	45,2	50,0	16,7	54,2	64,3	68,8	75,0
180	33,3	50,0	25,0	54,2	60,7*	68,8*	75,0
240	31,0	75,0	33,3	54,2	57,1*	68,8*	25,0

*valor de p = 0,048 (20 mg/180 min), 0,048 (20 mg/240 min), 0,009 (30 mg/40 min), 0,007 (30 mg/60 min), 0,036 (30 mg/180 min), 0,017 (30 mg/240 min), 0,014 (45 mg/10 min), Prueba exacta de Fisher, grupo de dosis frente a placebo.

1 N para cada grupo de dosis: 2,5 mg: 4; 5 mg: 12; 10 mg: 24; 20 mg: 28; 30 mg: 16; 45 mg: 4.

5 La Tabla 3 resume los parámetros de eficacia secundaria principales. La impresión global del paciente a las 2 h y el uso de medicación de rescate hasta 24 h mostraron correlaciones significativas con la dosis (p = 0,0001 y p = 0,006, respectivamente).

Tabla 3. Parámetros de eficacia secundarios

	Porcentaje de pacientes en cada dosis						
	Placebo	Comp. I					
		2,5 mg	5 mg	10 mg	20 mg	30 mg	45 mg
Sin dolor 2 h	19,0	0,0	0,0	20,8	28,6	37,5	25,0
Respuesta al dolor sostenida	31,0	50,0	8,3	33,3	35,7	56,3	25,0
Sin dolor sostenido	16,7	0,0	0,0	12,5	17,9	18,8	25,0
Nauseas 2 h	16,7	25,0	41,7	12,5	21,4	6,3	25,0
Fotofobia 2 h	50,0	25,0	75,0	45,8	42,9	25,0	25,0
Fonofobia 2 h	42,9	25,0	41,7	25,0	25,0	25,0	25,0
Sin discapacidad/discapacidad leve 2 h	50,0	75,0	16,6	54,2	57,1	75,1	25,0
Uso de medicación de rescate, 2-24 h	69,0	25,0	91,7	58,3	53,6	37,5	25,0
Impresión: muchísimo/mucho mejor 2 h	28,6	75,0	8,3	37,5	42,9	68,8	50,0

1 N para cada grupo de dosis: 2,5 mg: 4; 5 mg: 12; 10 mg: 24; 20 mg: 28; 30 mg: 16; 45 mg: 4.

10 Tolerabilidad y seguridad

El Compuesto I en general se toleró bien sin eventos adversos serios o retiradas debido a eventos adversos no graves. El evento adverso más destacado fue la parestesia, que normalmente fue leve y transitoria, y se resolvió rápidamente después del cese de la infusión intravenosa (Tabla 4). La pesadez y la fatiga también parecían estar relacionadas con la dosis. Ningún paciente notificó síntomas de pecho tipo triptano en relación con la infusión de Compuesto I. No se observaron cambios clínicamente significativos en los signos vitales o los parámetros de ECG ni en los parámetros de química hematológica o clínica.

15

Tabla 4. Incidencia de pacientes con eventos adversos preferidos por término (frecuencia $\geq 5\%$ en grupo de placebo o el grupo del Compuesto I total.

	Placebo N (%)	Comp. I						
		2,5 mg N (%)	5 mg N (%)	10 mg N (%)	20 mg N (%)	30 mg N (%)	45 mg N (%)	Total N (%)
Mareo	6 (14,3)	2 (50,0)	1 (8,3)	8 (33,3)	7 (25,0)	3 (18,8)	1 (25,0)	22 (25,0)
Parestesia	0,0	0,0	0,0	5 (20,8)	8 (28,8)	7 (43,8)	1 (25,0)	21 (23,9)
Fatiga	4 (9,5)	0,0	1 (8,3)	1 (4,2)	5 (17,9)	3 (18,8)	0,0	10 (11,4)
Sensación de pesadez	0,0	0,0	0,0	2 (8,3)	3 (10,7)	4 (25,0)	0,0	9 (10,2)
Sensación de relajación	0,0	0,0	0,0	0,0	2 (7,1)	3 (18,8)	0,0	5 (5,7)

1 N para cada grupo de dosis: 2,5 mg: 4; 5 mg: 12; 10 mg: 24; 20 mg: 28; 30 mg: 16; 45 mg: 4.

Se ensayó la eficacia antimigraña aguda del Compuesto I. Su efecto está mediado más probablemente a través de un mecanismo principalmente neural y no vascular. Se utilizó un diseño de estudio adaptable a la dosis ascendente descendente relativamente novedoso para minimizar la exposición del paciente al fármaco del estudio o al placebo, mientras que aún se realiza una detección rápida y fiable de la eficacia y la tolerabilidad en un amplio intervalo de dosis. Se encontró una clara eficacia relacionada con la dosis del Compuesto I en el tratamiento agudo de un ataque de migraña. La aparición del alivio del dolor de cabeza fue evidente a los 20 a 40 minutos después del comienzo de una infusión intravenosa de 20 minutos. Dado que el Compuesto I carece de actividad vasoconstrictora a dosis clínicamente relevantes, los resultados de este estudio confirman que la vasoconstricción puede no ser un requisito previo para la eficacia antimigraña como se ha sugerido anteriormente (Goldstein DJ et al., Lancet 2001; 358: 1230-4; Ho TW et al., Lancet 2008; 372: 2115-2123). Un aspecto de la presente invención incluye el tratamiento y prevención de la migraña en la subpoblación particular de pacientes que no pueden tolerar, o tienen contraindicaciones para, triptanos.

El Compuesto I se toleró bien. No hubo anomalías clínicamente significativas de ningún parámetro de seguridad, es decir, frecuencia cardíaca, presión sanguínea, ECG de 12 derivaciones, hematología, bioquímica y análisis de orina, después de la administración del Compuesto I. Ningún paciente terminó el tratamiento debido a los efectos secundarios. Tampoco hubo síntomas de pecho notificados por el paciente ni molestias en el pecho.

Las dosis de 20 mg y superiores del Compuesto I se identificaron como dosis de interés para una evaluación adicional. El modelado de PK/PD usando datos farmacocinéticos de este estudio facilitará la selección de un rango de dosis activa para la evaluación al administrarse por vías de administración no parenterales.

Este estudio tuvo una alta tasa de respuesta al placebo, lo que muy probablemente se deba a las condiciones bajo las cuales se realizó la prueba. La asistencia a la clínica para el tratamiento puede haber aumentado las expectativas del paciente y los ensayos que involucran la administración parenteral de terapias agudas para la migraña han demostrado históricamente mayores tasas de placebo que aquellos en los que el fármaco se administró por vía oral (Diener HC et al., Cephalalgia 2008; 28:1003-1011).

Se usó un diseño adaptativo para identificar la dosis eficaz más baja. Esto se logra con una exposición mínima del paciente a dosis bajas ineficaces en comparación con un diseño de grupos paralelos, donde la distribución de los pacientes a los grupos de dosis está predefinida. Además, la elección de una dosis inicial baja y una escala gradual con un control continuo de la seguridad aseguraron que se minimizara el riesgo para los pacientes.

Se muestran más datos de este estudio en las figuras 4-9. Las figuras 4A y 4B muestran que además del alivio de la cefalea a las 2 horas después de la administración iv del Compuesto I, 30 mg iv durante 20 minutos eliminaron completamente el dolor de cabeza en un mayor número de pacientes que el placebo ("sin dolor"). Los números en las barras se N tratan en cada dosis.

La figura 5 es un transcurso temporal de respuesta que muestra que 20 y 30 mg iv dieron una velocidad de inicio del alivio del dolor de cabeza.

Las figuras 6A y 6B muestran la administración intravenosa de la respuesta al dolor sostenida del Compuesto I y la medicación de rescate. La figura 6A muestra que el dolor no empeoró ni requirió medicación de rescate en 24 horas. La figura 6B muestra pacientes que usaron medicación de rescate dentro de las 24 horas. La administración de 30 mg iv redujo la recurrencia del dolor de cabeza en 24 horas y redujo el uso de medicación de rescate. Estos resultados muestran potencial para una respuesta sostenida superior por vía oral.

La figura 7 muestra el porcentaje de informes de discapacidad después de la administración intravenosa del Compuesto I. La administración de 30 mg iv del Compuesto I redujo el porcentaje de incapacidad moderada o grave

notificada.

La figura 8 muestra las impresiones globales del paciente después de la administración iv del Compuesto I. Específicamente, la figura 8 muestra el porcentaje de pacientes que notificaron sentirse "muchísimo" o "mucho mejor" 2 horas después de la dosis. Los números en las barras se N tratan en cada dosis. La administración de 30 mg iv de Compuesto I aumentó el número de pacientes que se sintieron muchísimo o mucho mejor.

La figura 9 muestra criterios de valoración secundarios (fotofobia, fonofobia y náuseas) para la administración intravenosa del Compuesto I. La administración de 30 mg iv redujo los síntomas asociados de fotofobia, fonofobia y náuseas. fonofobia, y náuseas.

Ejemplo 4: Seguridad, tolerabilidad y farmacocinética del compuesto I administrado por vía oral

Los objetivos de este estudio incluyen 1) evaluar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética del Compuesto I oral en los intervalos de 25-400 mg usando una solución para evitar los efectos dependientes de la formulación sólida; 2) evaluar la biodisponibilidad relativa de la formulación de comprimido en comparación con la solución oral; 3) evaluar la farmacocinética de una formulación de comprimido del Compuesto I en el intervalo de 50 a 400 mg; 4) comparar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de una formulación de comprimido del Compuesto I en hombres y mujeres sanos.

Los estudios se realizaron de acuerdo con la Declaración de Helsinki y los estándares de Buena Práctica Clínica aceptados intencionalmente. Antes del inicio, el estudio fue aprobado por la autoridad reguladora alemana y el comité de ética independiente. Todos los sujetos dieron su consentimiento por escrito.

Diseños de estudio

Estudio 1- Escala de dosis controlada por placebo, aleatorizada de dosis en solución oral individuales de 25-400 mg de Compuesto I en 30 sujetos varones sanos.

Estudio 2 - La parte 1 es una comparación de doble ciego, aleatorizada, de doble simulación de 200 mg del Compuesto I administrado como una solución oral y como una formulación de comprimido; 28 sujetos varones sanos recibieron de forma cruzada la solución oral y el comprimido en 2 días de dosificación separados. La Parte 2 es una comparación de dosis aleatorizada de doble ciego; 14 sujetos masculinos (13 de la Parte 1 y 1 sujeto nuevo) y 14 mujeres sanas recibieron 50 mg y 400 mg de Compuesto I en forma de comprimidos en 2 días de dosificación separados. Las dosis de Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por encima de 400 mg administradas por vía oral no son bien toleradas.

Evaluaciones de seguridad

La seguridad y la tolerabilidad del Compuesto I administrado por vía oral se evaluaron en ambos estudios por medio de: eventos adversos, signos vitales, electrocardiogramas digitales de 12 derivaciones y hematología, química clínica y marcadores renales.

Análisis farmacocinético

Las muestras en plasma se analizaron para el Compuesto I usando una cromatografía líquida validada con método de detección por espectrometría de masas en tándem (LC/MS/MS). Se evaluó la biodisponibilidad relativa de las formulaciones de comprimidos y soluciones para AUC_t , AUC_{∞} , y $C_{m\acute{a}x}$. Se ajustó un modelo lineal de efectos mixtos a los parámetros PK transformados logarítmicamente (AUC_t , AUC_{∞} , y $C_{m\acute{a}x}$). Se incluyeron en el modelo el tratamiento, el período y la secuencia como factores fijos y los sujetos incluidos dentro de las secuencias como un factor aleatorio. Para el análisis de biodisponibilidad relativa, la formulación de comprimido fue el ensayo, y la formulación de la solución fue la referencia. Se calcularon los intervalos de confianza al 90 % y las relaciones para la media relativa de AUC_t , AUC_{∞} , y $C_{m\acute{a}x}$ transformados del ensayo con respecto a la formulación de referencia.

Resultados: Farmacocinética

Las dosis de 50 mg y superiores tanto de la solución como de la formulación del comprimido lograron niveles en plasma previamente asociados con la eficacia por las rutas i.v. El perfil de concentración en plasma-tiempo del Compuesto I después de la administración oral de dosis de solución de 50-400 mg en comparación con 30 mg i.v. de infusión se muestra en la Figura 10. La farmacocinética del Compuesto I administrado por vía oral mostró una linealidad de dosis de 25 a 400 mg en hombres y mujeres (figuras 11A y 11B). La biodisponibilidad relativa del comprimido con respecto a la solución fue del 100 % según se evaluó a la dosis de 200 mg, logrando la misma $C_{m\acute{a}x}$ y AUC que la solución con solamente un ligero retraso en $t_{m\acute{a}x}$ (figura 12). Los parámetros farmacocinéticos del Compuesto I fueron similares después de la administración oral de la formulación de comprimido en hombres y mujeres (figura 13).

En resumen, no se observó diferencia significativa en la biodisponibilidad de 200 mg de Compuesto I para las

formulaciones de comprimido y solución. El $t_{\text{máx}}$ medio después de la administración de 50 a 400 mg de formulación de comprimido del Compuesto I varió entre 1,5 y 2,5 horas. Se observó la proporcionalidad de la dosis del Compuesto I para AUC_t , AUC_{∞} , y $C_{\text{máx}}$ en sujetos masculinos y femeninos después de la administración de 50, 200 y 400 mg de formulación de comprimido del Compuesto I. La exposición sistémica (AUC_t , AUC_{∞} , y $C_{\text{máx}}$) al Compuesto I fue muy similar en las mujeres en comparación con los hombres después de la administración de 50 y 400 mg de formulación de comprimido del Compuesto I. Las diferencias apreciadas en AUC_t , AUC_{∞} , y $C_{\text{máx}}$ no tuvieron relevancia clínica.

Resultados: Seguridad

Todas las dosis de las formulaciones de solución y comprimido se toleraron bien sin efectos clínicamente significativos sobre signos vitales, ECG o laboratorios de seguridad. La somnolencia, el mareo y la parestesia fueron los eventos adversos más comunes con ambas formulaciones: la mayoría de los informes fueron leves y ninguno fue grave. De forma interesante, las parestesias, que fueron los eventos adversos relacionados con el fármaco más comunes después de la administración intravenosa de Compuesto I, fueron sustancialmente menos comunes después de la administración oral. Los eventos adversos fueron similares en ambos sexos, excepto que la fatiga fue más común en las mujeres (50 %) que en los hombres (21 %) después de la dosis de 400 mg. Una lista de los eventos adversos emergentes del tratamiento del Estudio 2 se muestra en la Tabla 5 a continuación:

Tabla 5: Eventos adversos relacionados con el Compuesto I (Estudio 2)

Término preferido	Parte 1		Parte 2	
	Solución de 200 mg (N = 28) n (%)	Comprimido de 200 mg (N = 29) n (%)	50 mg (N = 28) n (%)	Comprimido de 400 mg (N = 28) n (%)
Total	12 (42,9)	9 (31,0)	8 (28,6)	18 (64,3)
Palpitaciones	0	0	1 (3,6)	0
Visión borrosa	0	0	0	1 (3,6)
Diarrea	1 (3,4)	0	0	0
Nauseas	1 (3,4)	2 (7,1)	3 (10,7)	0
Fatiga	2 (6,9)	1 (3,6)	8 (28,6)	9 (32,1)
Sensación de calor	0	0	0	1 (3,6)
Mareo	4 (13,8)	5 (17,9)	2 (7,1)	5 (17,9)
Dolor de cabeza	1 (3,4)	0	0	1 (3,6)
Parestesia	3 (10,3)	2 (7,1)	2 (7,1)	2 (7,1)
Somnolencia	3 (10,3)	2 (7,1)	2 (7,1)	3 (10,7)

N ≈ número de sujetos por tratamiento, n = número de sujetos con eventos adversos relacionados con el tratamiento

En conclusión, el Compuesto I está biodisponible por vía oral, y a dosis de 50 mg y superiores alcanza los niveles plasmáticos previamente asociados con la eficacia de la migraña aguda después de la administración intravenosa. La formulación del comprimido proporciona perfiles plasmáticos similares a una solución oral con el ligero retraso esperado en el $t_{\text{máx}}$ asociado con la desintegración y la disolución del comprimido. Por la vía oral, el Compuesto I muestra la proporcionalidad de la dosis con una farmacocinética similar en hombres y mujeres.

Ejemplo 5: Predicción de la dosis terapéuticamente eficaz del Compuesto I en función de la relación entre las concentraciones plasmáticas y la respuesta del dolor de cabeza

El objetivo es predecir un intervalo de dosis oral del Compuesto I que sea al menos tan eficaz como sumatriptán en el tratamiento agudo de la migraña.

Como antecedentes, el Compuesto I, un agente antimigraña que actúa neuralmente, es un agonista selectivo en los receptores 5-HT_{1F} que, a diferencia de los triptanos, no es un vasoconstrictor. En un ensayo de Fase II con un diseño de asignación de dosis adaptativa, se estableció la eficacia del Compuesto I administrado como una infusión i.v. (figura 6A). La relación entre las concentraciones plasmáticas y la respuesta del dolor de cabeza se analizó utilizando el modelo de farmacocinética poblacional y farmacodinámica (PK-PD). Un ensayo de Fase I posterior estudió la PK de una formulación líquida oral del Compuesto 1. Usando la relación entre los niveles plasmáticos y la

respuesta del dolor de cabeza, junto con la PK oral del Compuesto I, se predijo un intervalo de dosis oral que se espera que proporcione alivio de la migraña aguda.

Métodos

- 5 Ensayo de Fase II (infusión intravenosa de Compuesto I durante 20 min): Dosis: placebo (n = 42), 2,5 mg (n = 4), 5 mg (n = 12), 10 mg (n = 24), 20 mg (n = 28), 30 mg (n = 16), 45 mg (n = 4). PK medica y dolor de cabeza calificado (escala de 4 puntos, 0-3 sin dolor de cabeza y dolor de cabeza intenso) durante 4 horas.
- 10 Ensayo de Fase I (formulación líquida oral de Compuesto): Dosis: 25 mg (n = 6), 50 mg (n = 6), 100 mg (n = 14), 200 mg (n = 6), 300 mg (n = 6), y 400 mg (n = 14). PK medido durante 30 horas.

Modelo de PK-PD de fondo

- 15 La concentración en plasma frente a los perfiles de tiempo se describen mediante modelos compartimentales (figura 16, parte superior): se supone que el fármaco se distribuye en uno o más compartimentos hipotéticos interconectados, lo que imita los procesos de absorción, distribución y eliminación de fármacos. La figura 14 es una representación esquemática de un modelo PK-PD. La parte PK se indica con rectángulos que tienen líneas verticales, la histéresis (retardo) se indica con un rectángulo que tiene líneas horizontales, y la parte PD se indica con un óvalo.

- 20 El sitio diana está a menudo en un órgano o tejido periférico, en lugar de en el plasma. Por lo tanto, la distribución al sitio diana puede causar retraso (histéresis). En general, esto se explica utilizando un "modelo de compartimento de efectos":

$$\frac{dC_e}{dt} = k_{e0} \times (C_p - C_e)$$

- 25 C_e : concentración en el sitio del efecto; C_p : concentración plasmática; k_{e0} : constante de velocidad para describir la demora

- 30 La descripción continua resultante de la concentración en el sitio diana está vinculada al efecto observado usando un modelo PD. Muchos modelos de DP se han desarrollado con una complejidad variable basada en suposiciones fisiológicas y mecánicas.

Etapas de modelado

- 35 1. Se desarrolló un modelo de PK-PD poblacional para describir la relación entre la concentración plasmática y la respuesta del dolor de cabeza. La respuesta del dolor de cabeza fue una respuesta categórica (puntuaciones de 0/1/2/3 es decir, ninguna/leve/moderada/intensa), que se modeló usando un modelo de probabilidades proporcionales: "Estimación de la probabilidad en el transcurso temporal de tener una puntuación determinada después de la administración de placebo (transcurso de tiempo natural de ataque) o fármaco (efecto de los fármacos sobre dolor de cabeza)". Ejemplo:
- 40

$$P_0 = \underbrace{P_{0 \text{ en el momento } = 0}}_{\text{Probabilidad de tener una puntuación de 0}} + \underbrace{f(C(\text{tiempo}))}_{\text{Dependiente de la concentración, que se describe en función del tiempo (análisis de PK)}} + \underbrace{plac(\text{tiempo})}_{\text{Dependiente del tiempo: declive natural y efecto placebo}}$$

- 45 La histéresis (retraso) entre la concentración en plasma y el efecto sobre la respuesta del dolor de cabeza se describe usando el "modelo de compartimento del efecto".

2. Se desarrolló un modelo PK de población para describir el perfil de concentración-tiempo del Compuesto I en plasma después de la administración oral.

- 50 3. Utilizando el modelo PK para el Compuesto I oral, combinado con la relación concentración-efecto, la dosis oral eficaz mínima del Compuesto I se predijo de la siguiente manera:

- La dosis debe dar un inicio más rápido de la respuesta al dolor de cabeza y/o una tasa de respuesta más alta que sumatriptán intranasal (20 mg).
- El alivio del dolor (puntuación de 3/2 a 1/0; placebo corregido) debe ser de al menos el 12 % después de 30 minutos.

- 55

- Se usó el alivio del dolor corregido con placebo, ya que la respuesta al dolor de cabeza en sujetos tratados con placebo difiere entre los ensayos.

El análisis de datos se realizó usando NONMEM® versión 6.2.

5

Resultados:

10 El modelo PK-PD resultante describió adecuadamente las puntuaciones del dolor de cabeza después de todas las dosis intravenosas del Compuesto I (figura 15). La figura 15 muestra la probabilidad acumulativa para tener una cierta puntuación de dolor de cabeza frente al tiempo. Los puntos representan respuesta al dolor de cabeza observado; las líneas representan predicciones por modelo PK-PD; las áreas sombreadas indican la incertidumbre de la predicción, obtenida de la incertidumbre de los estimados de parámetro. Las dosis se administraron por vía intravenosa. La figura 16 muestra ejemplos de perfiles de tiempo de concentración después de diferentes dosis orales. Los puntos representan concentraciones plasmáticas mediadas; las líneas representan predicciones individuales por el modelo PK; las líneas discontinuas representan las predicciones de población por modelo PK (predicción para un sujeto típico en una población). Las dosis se administraron por vía oral.

20 La figura 17 muestra el porcentaje de alivio del dolor 30 minutos después de la dosis, frente al tiempo para seleccionar una dosis eficaz. La línea representa una predicción media del porcentaje de alivio del dolor por el modelo PK-PD; las áreas sombreadas indican la incertidumbre de la predicción, obtenida de la incertidumbre de los estimados de parámetro. El nivel diana en comparación con sumatriptán intranasal; alivio del dolor corregido del placebo deberá ser de al menos un 12 %. Dado que la respuesta del placebo en el ensayo de Fase II fue de un 18 %; el alivio del dolor es de al menos un 30 %.

25 El modelo PK describió adecuadamente los perfiles de concentración-tiempo después de la administración oral de diferentes dosis del Compuesto I (figura 16). El modelo se usó para predecir el alivio de la migraña 30 minutos después de la dosificación oral del Compuesto I (figura 17). El nivel diana derivado de los datos de sumatriptán publicados se indica en la figura 17. El intervalo de dosis oral predicho necesario para alcanzar la diana terapéutica deseada es de 170 mg y más.

30

Por lo tanto, se desarrolló un modelo PK-PD, que describió adecuadamente la relación entre la concentración plasmática y la respuesta (puntuaciones de dolor de cabeza). Basándose en esta concentración frente a la relación de respuesta, se identificó un intervalo de dosis eficaz de 50-400 mg para un estudio de rango de dosis oral en la migraña usando una formulación de comprimido oral.

35

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento o prevención de la migraña en un ser humano, en la que la composición es para administración oral en una cantidad de 50-400 mg por dosis, o para administración intravenosa en una cantidad de 20 a 60 mg por dosis, en la que además dicha composición es para su administración una, dos o tres veces al día.
- 10 2. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la cantidad de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida es de 50 mg por dosis, 100 mg por dosis, 200 mg por dosis, o 400 mg por dosis para administración oral.
- 15 3. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la cantidad de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es de 20 a 60 mg por dosis para administración intravenosa.
- 20 4. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, para administración intravenosa durante un periodo de 20 minutos.
5. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que la composición comprende la sal hemi-succinato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida.
- 25 6. Uso de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la migraña en un ser humano, en la que el medicamento es para administración oral en una cantidad de 50-400 mg por dosis, o para administración intravenosa en una cantidad de 20 a 60 mg por dosis, en la que además dicho medicamento es para su administración una, dos o tres veces al día.
- 30 7. El uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la cantidad de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida es de 50 mg por dosis, 100 mg por dosis, 200 mg por dosis, o 400 mg por dosis para administración oral.
- 35 8. El uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la cantidad de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es de 20 a 60 mg por dosis para administración intravenosa.
- 40 9. El uso de acuerdo con la reivindicación 8, para administración intravenosa durante un periodo de 20 minutos.
10. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6-9, en el que la sal farmacéuticamente aceptable comprende la sal hemi-succinato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida.

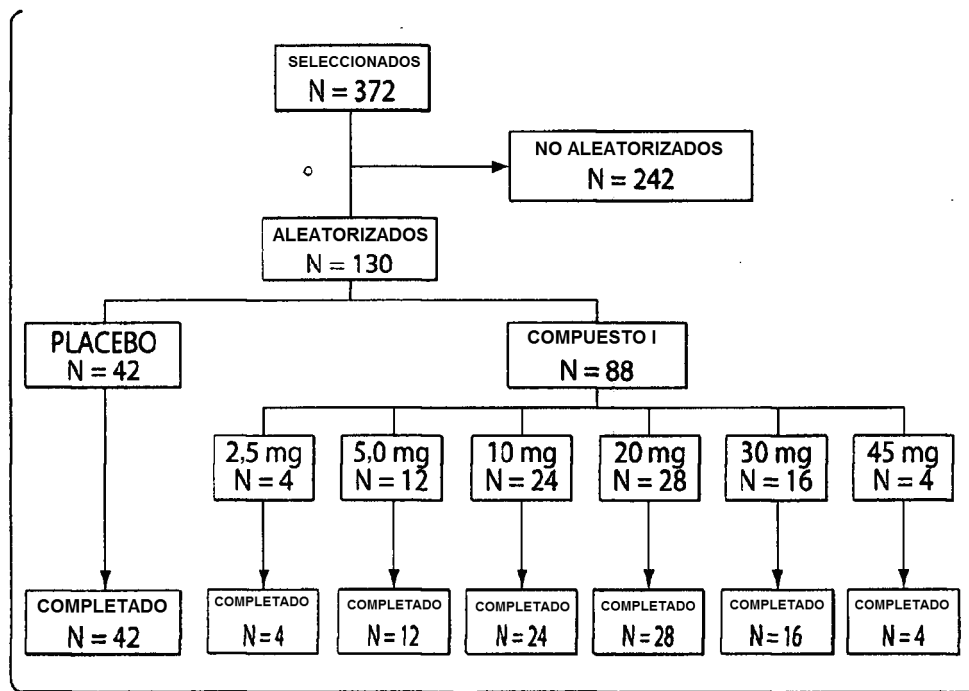


Fig. 1

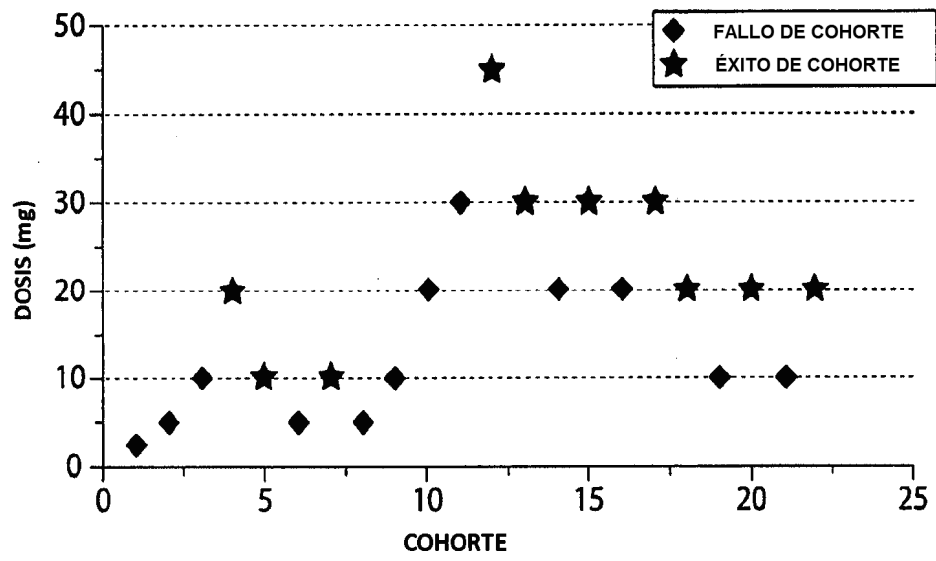


Fig. 2

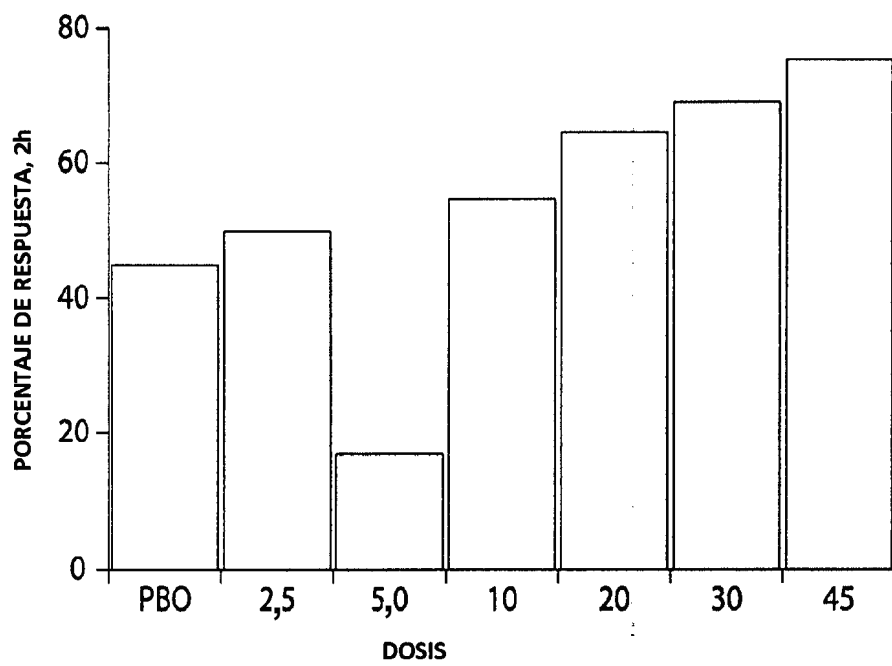


Fig. 3

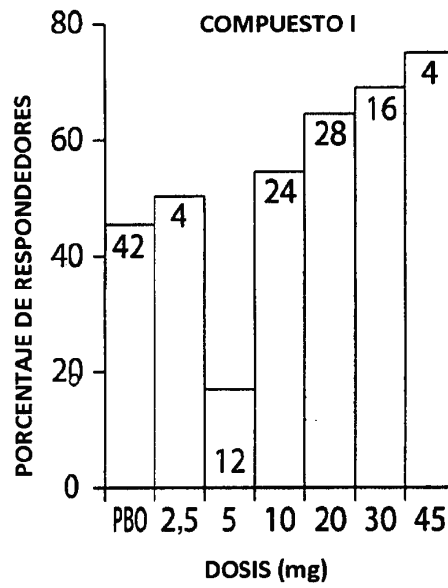


Fig. 4A

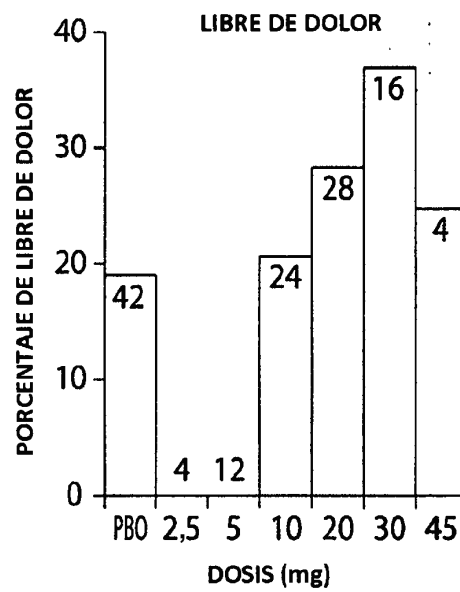


Fig. 4B

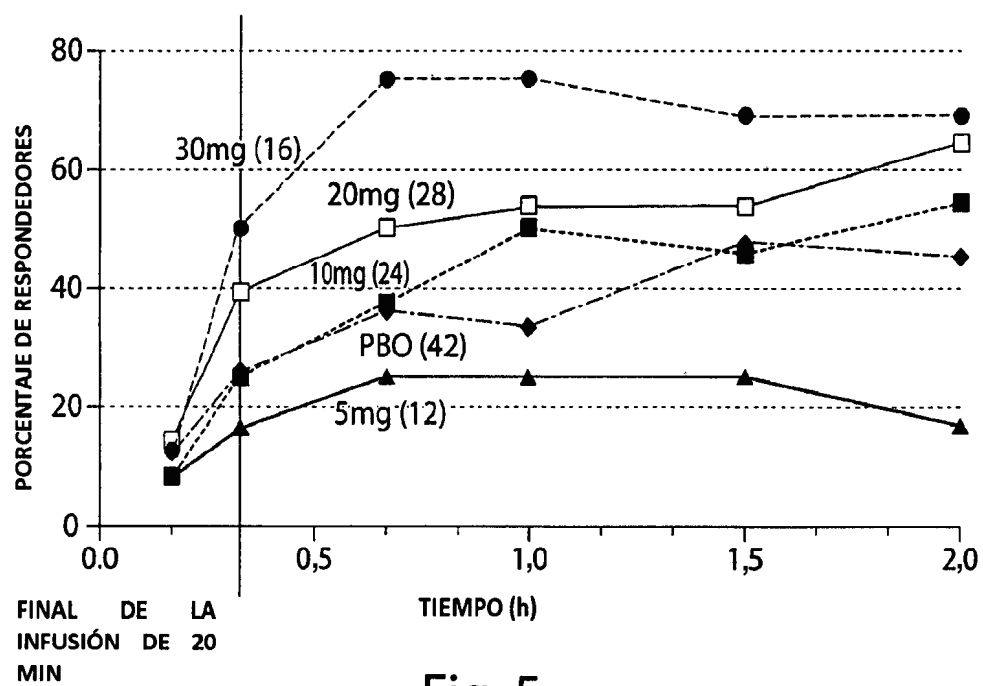


Fig. 5

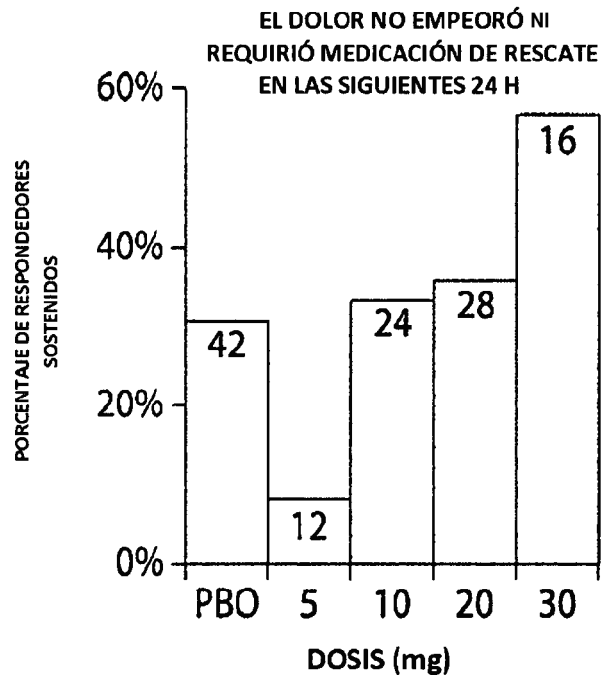


Fig. 6A

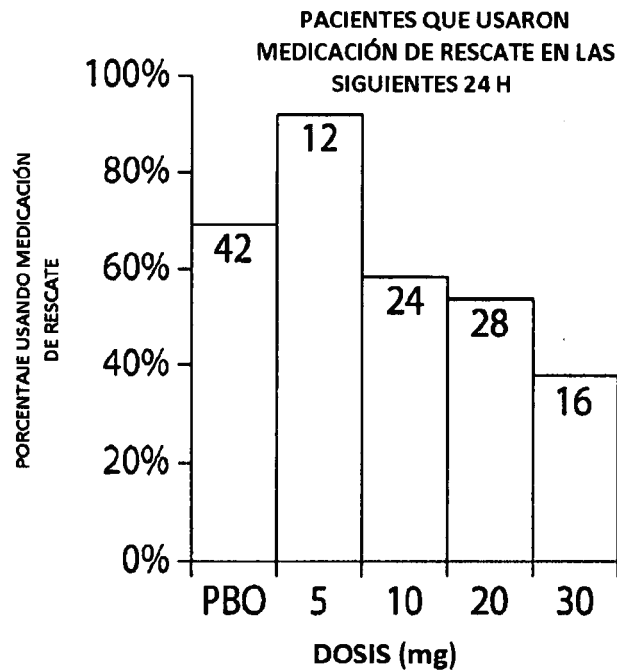


Fig. 6B

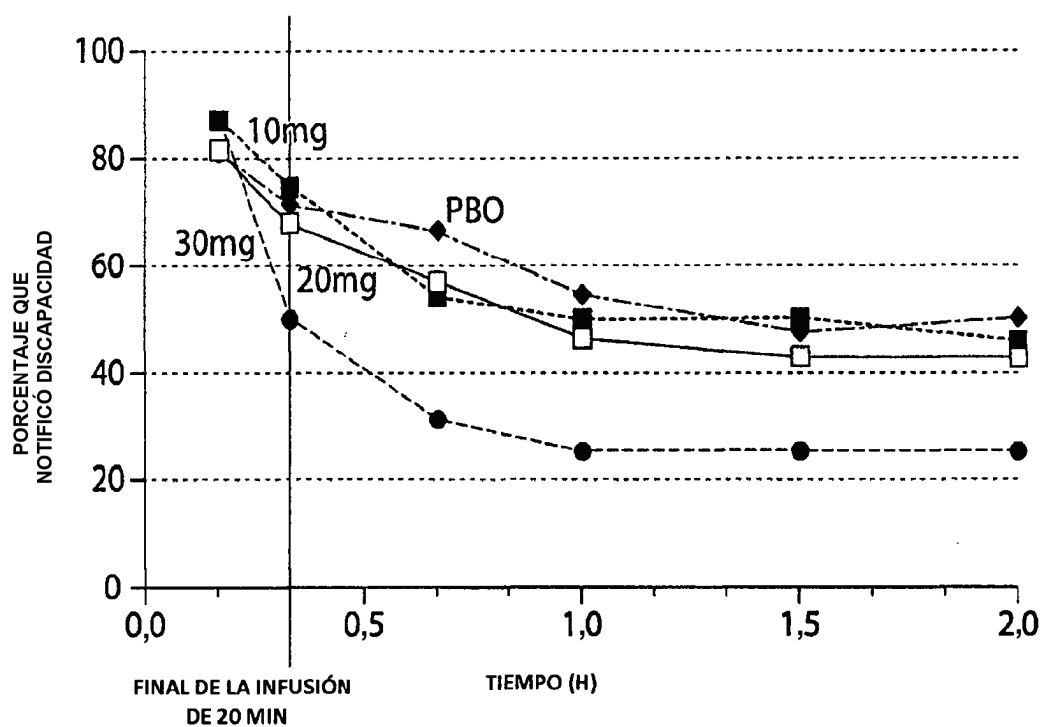


Fig. 7

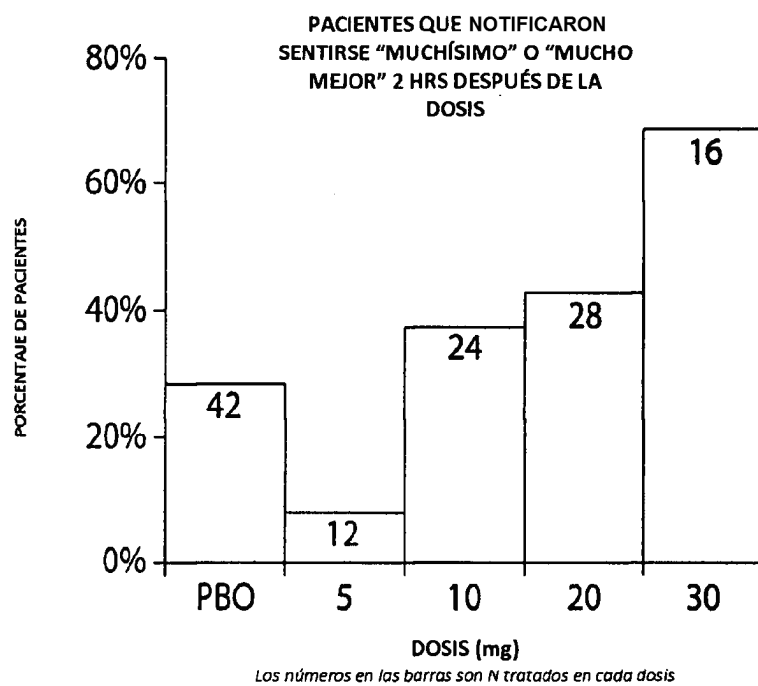


Fig. 8

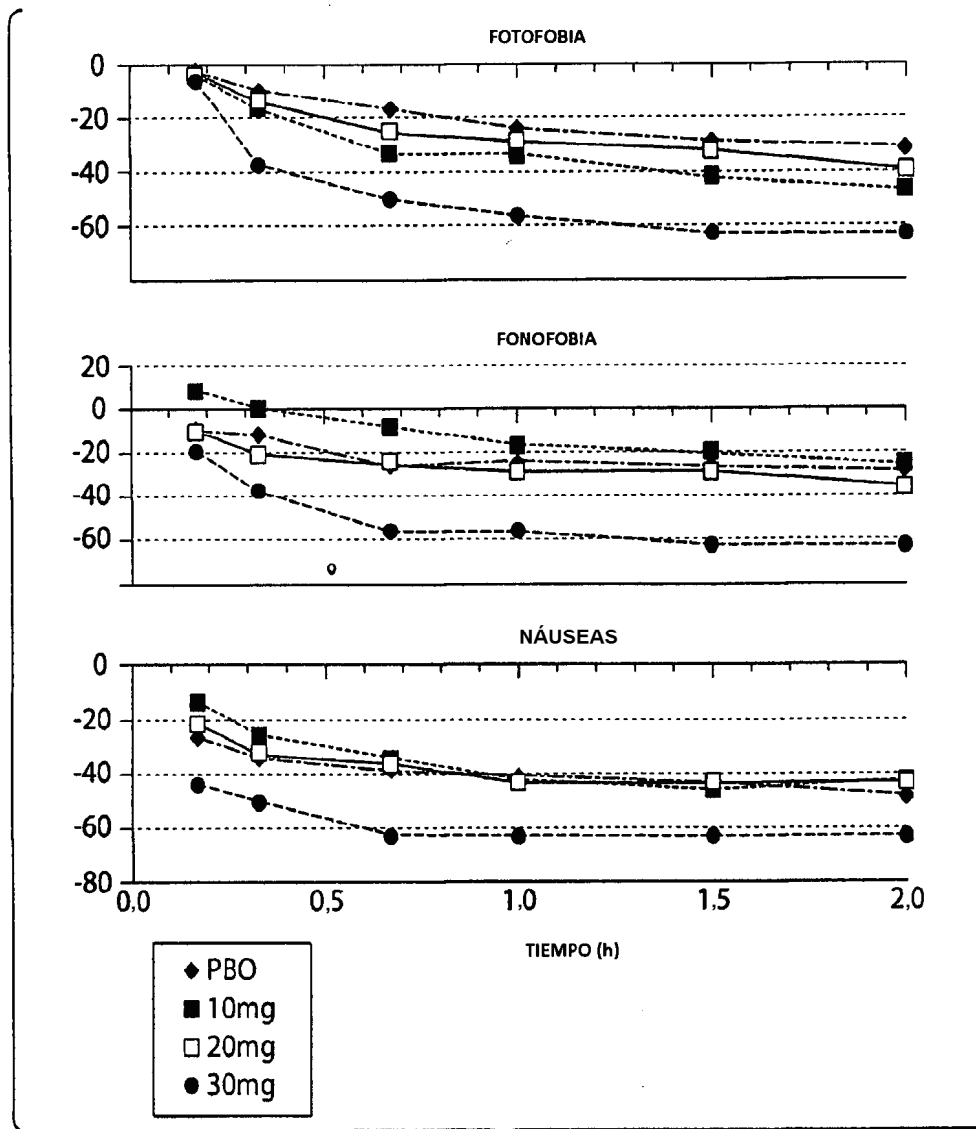


Fig. 9

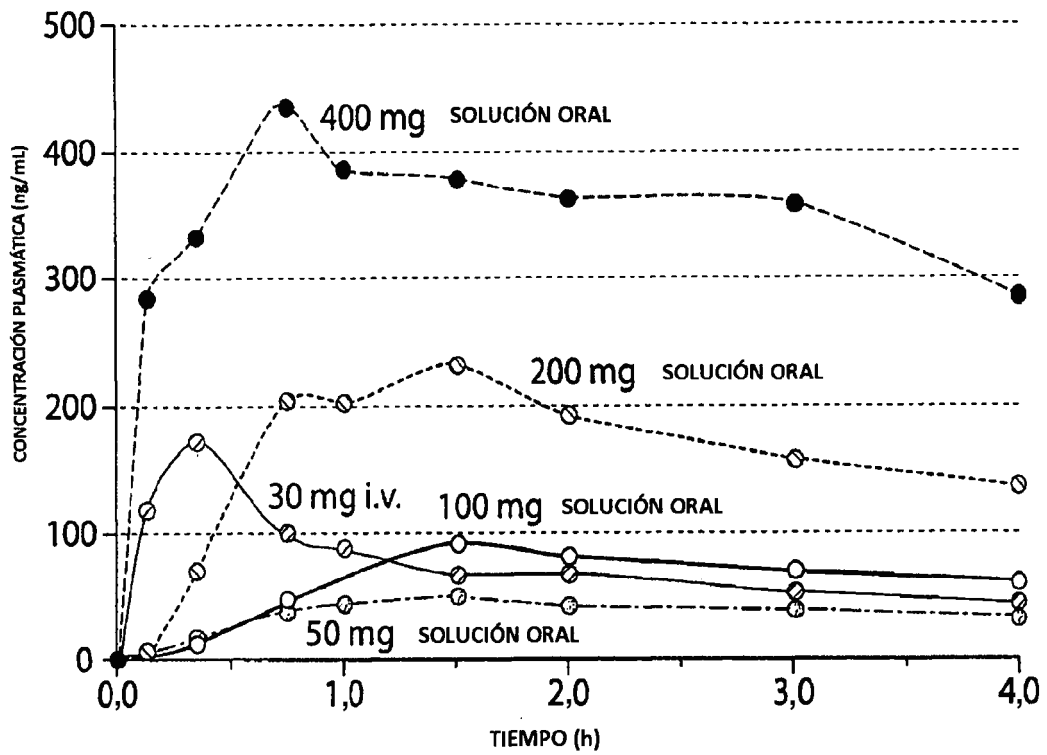


Fig. 10

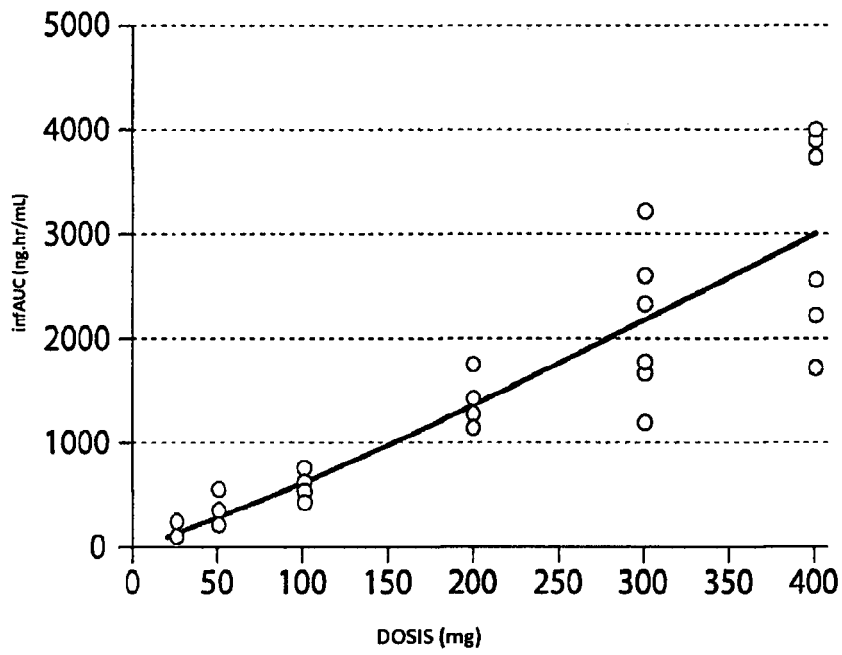


Fig. 11A

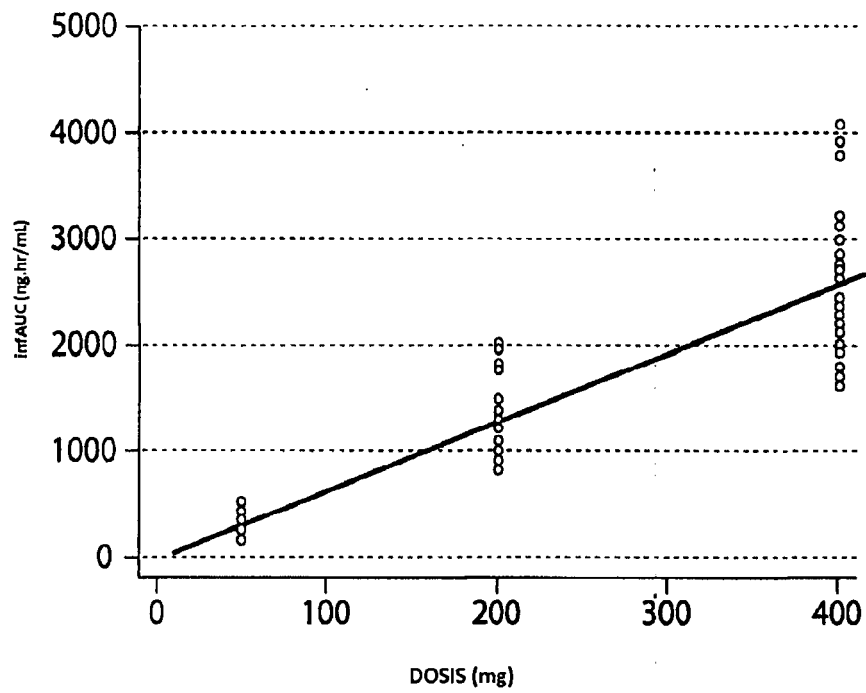


Fig. 11B

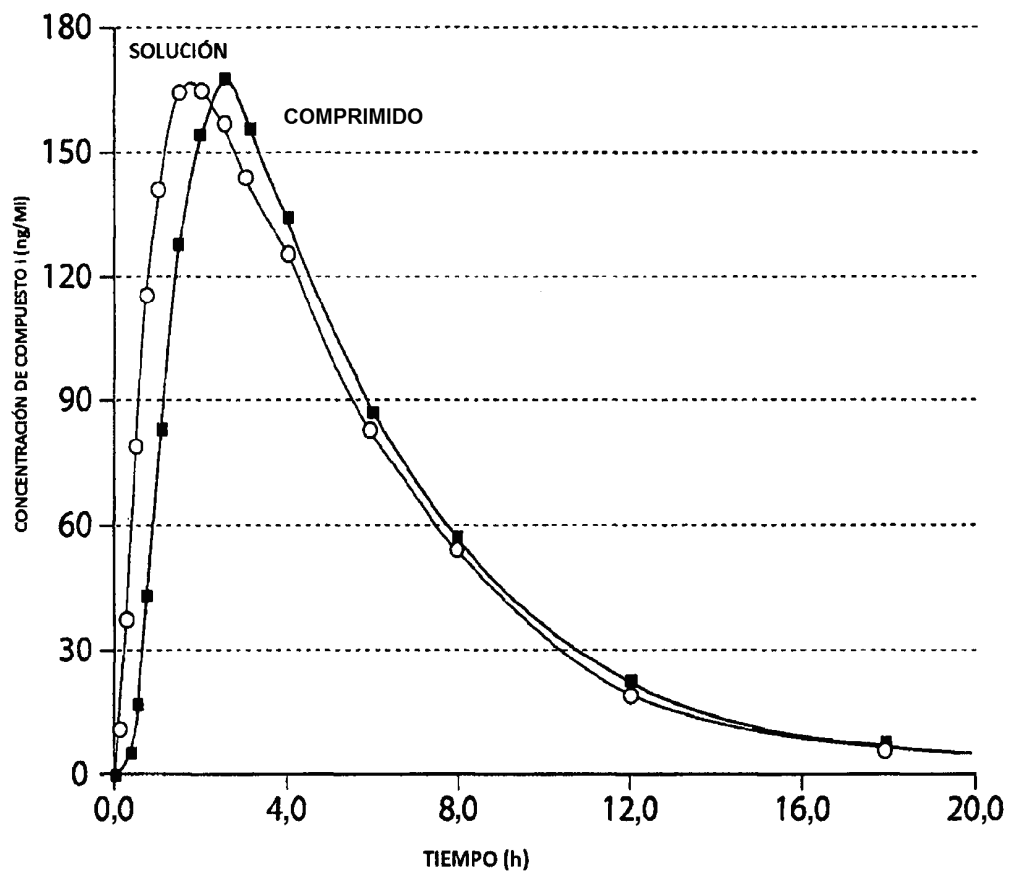


Fig. 12

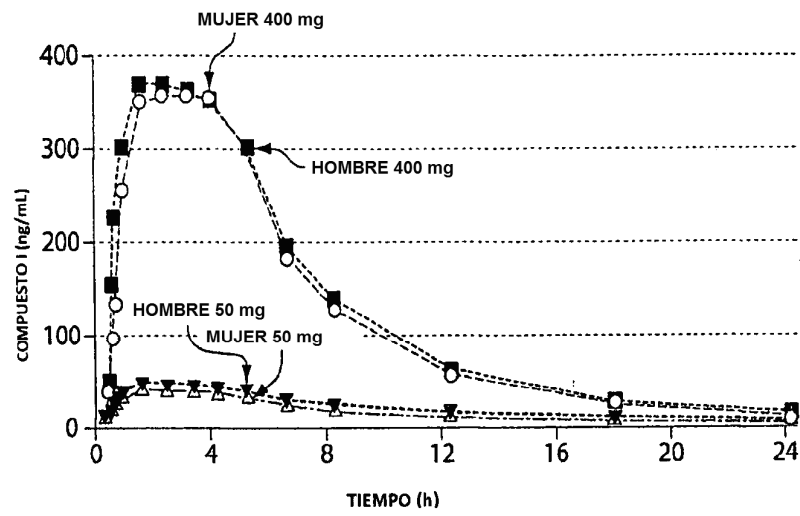


Fig. 13

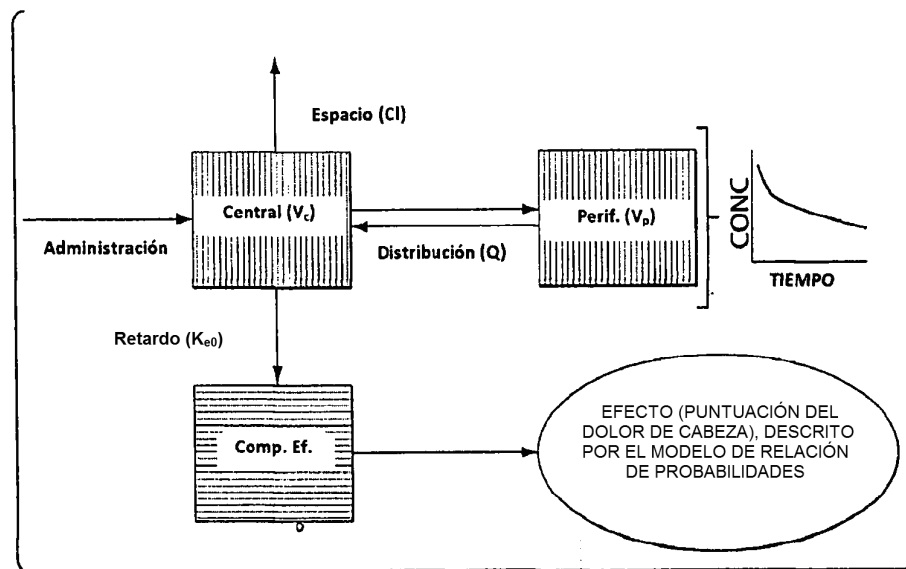


Fig. 14

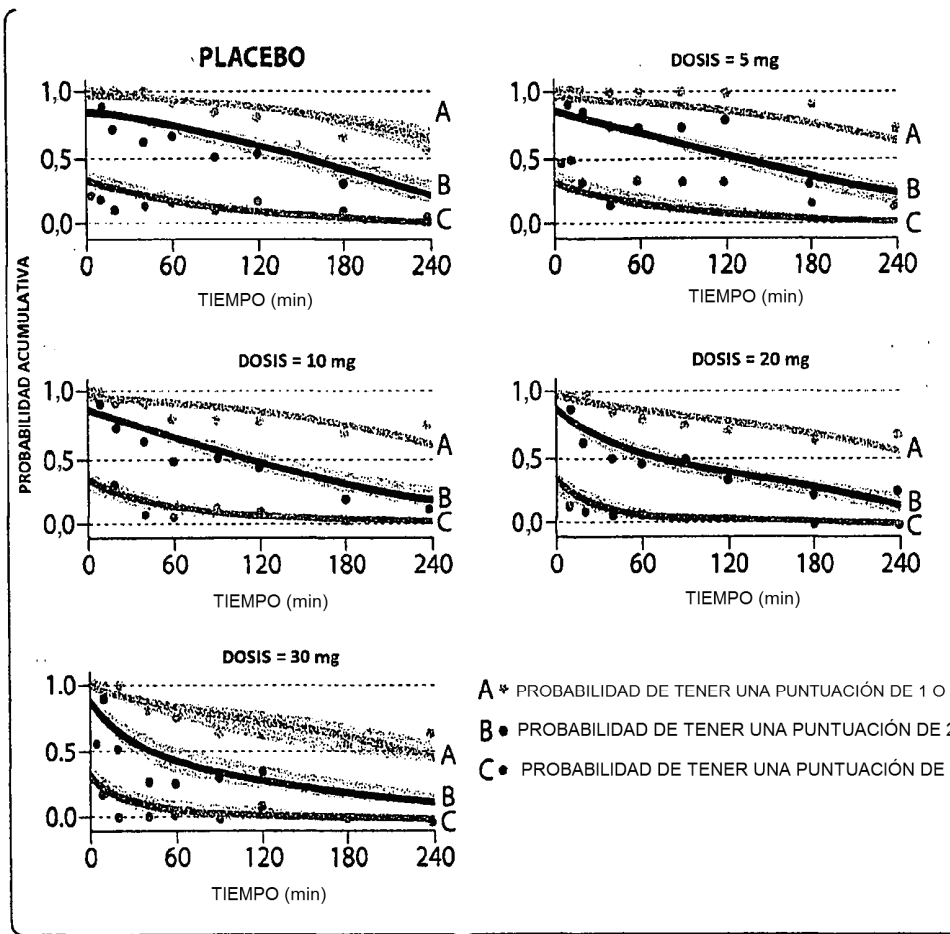


Fig. 15

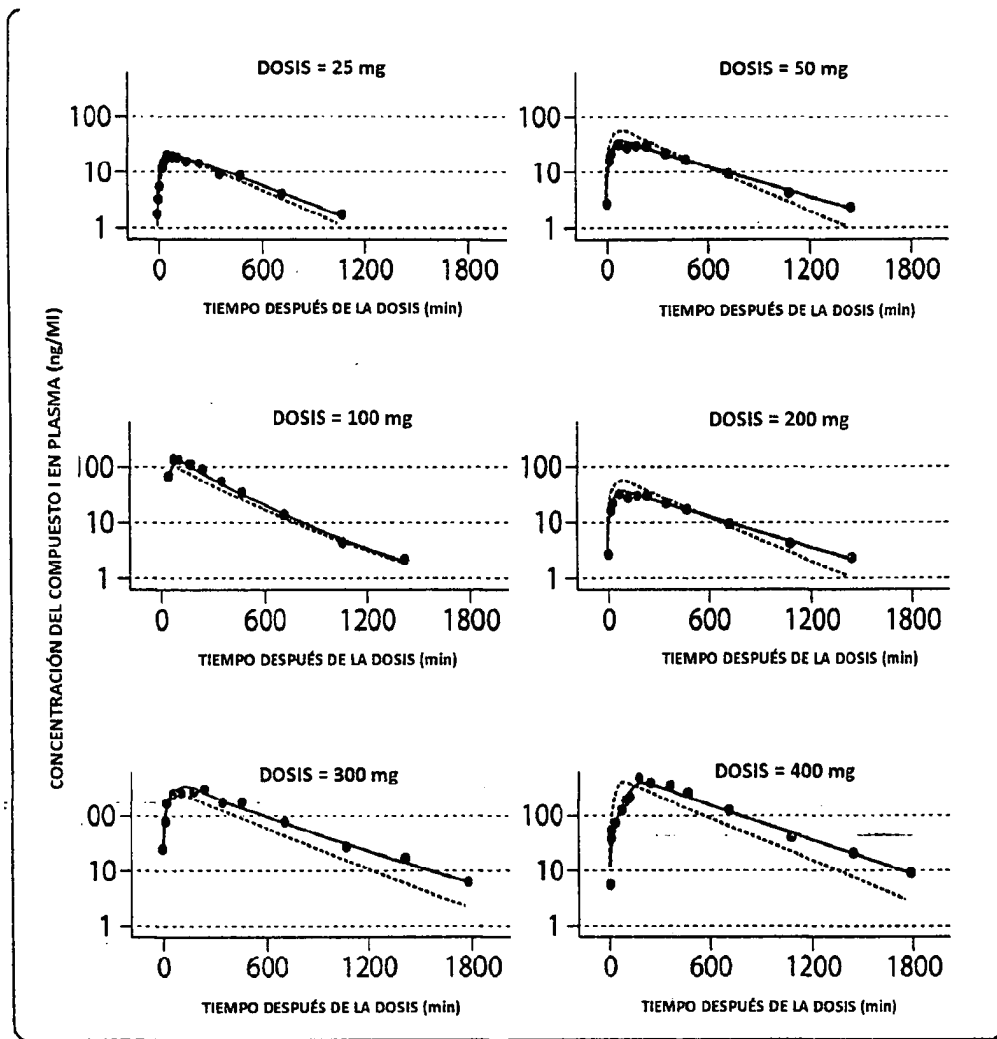


Fig. 16

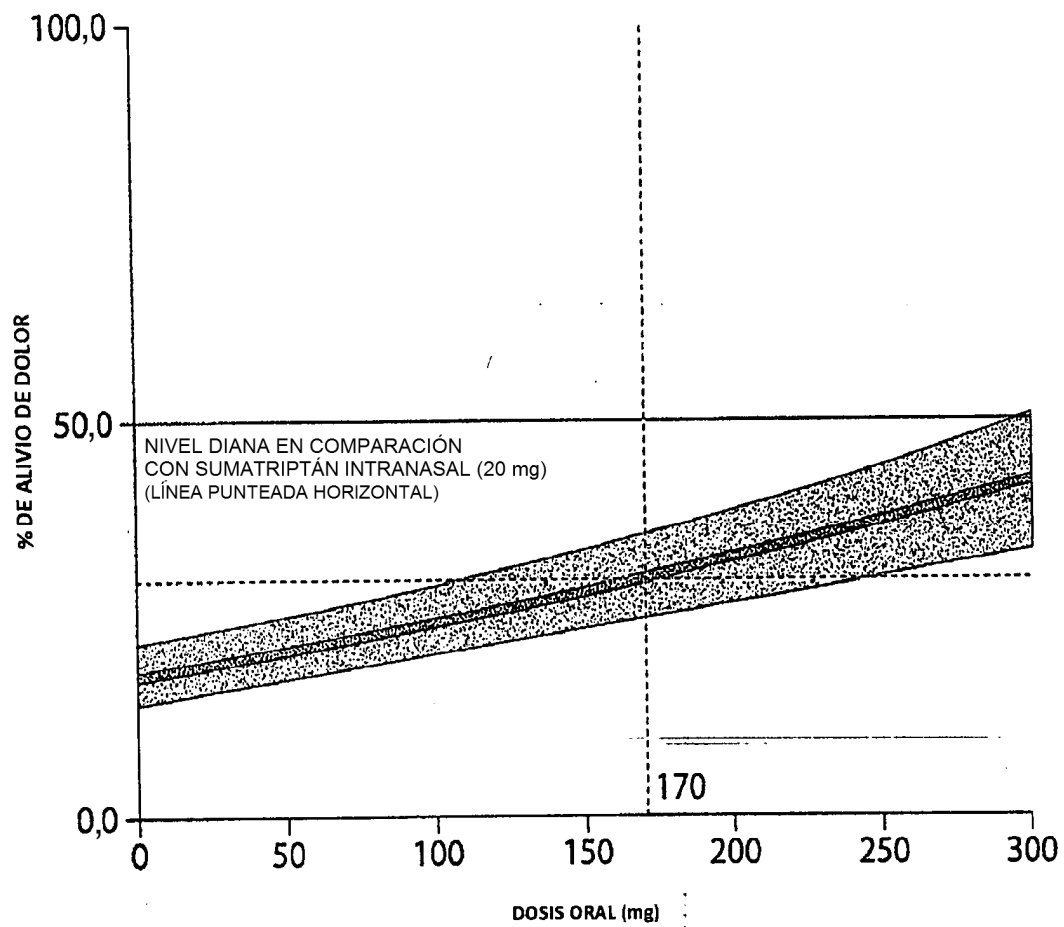


Fig. 17