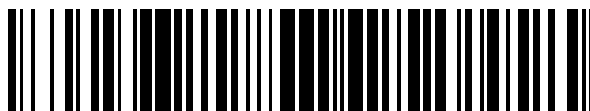


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 782 774**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4375 (2006.01)

A61K 31/4168 (2006.01)

A61K 31/4174 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 23/00 (2006.01)

A61K 31/4164 (2006.01)

A61K 31/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.11.2015** **PCT/FI2015/050774**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.05.2016** **WO16075365**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.11.2015** **E 15858374 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2020** **EP 3217978**

54 Título: **Composiciones que comprenden benzofuroquinolizina y agonistas α_2 -adrenérgicos sustituidos**

30 Prioridad:

10.11.2014 FI 20145984

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

16.09.2020

73 Titular/es:

VETCARE OY (100.0%)

P.O. Box 99

24101 Salo, FI

72 Inventor/es:

VAINIO, OUTI;

RAEKALLIO, MARJA;

HONKAVAARA, JUHANA;

RESTITUTTI, FLAVIA y

TURUNEN, HETA

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 782 774 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

Composiciones que comprenden benzofuroquinolizina y agonistas α_2 -adrenérgicos sustituidos

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones que comprenden una benzofuroquinolizina sustituida conocida como MK-467 y agonistas α_2 -adrenérgicos seleccionados de medetomidina, dexmedetomidina y detomidina para la utilización en la sedación. La presente invención se refiere además a un uso médico de composiciones que comprenden MK-467 y dichos agonistas α_2 -adrenérgicos para la administración extravascular parenteral. La invención se refiere además a un uso para potenciar la absorción y distribución de dichos agonistas α_2 -adrenérgicos.

15 Antecedentes de la invención

Los receptores α_2 -adrenérgicos están situados en terminales preunión en el sistema nervioso central, donde inhiben la liberación de norepinefrina en forma de retroalimentación negativa. Se encuentran además situados postsinápticamente en las células de músculo liso vascular de determinados vasos sanguíneos, tales como los presentes en arteriolas de la piel o en venas. Los receptores α_2 -adrenérgicos se unen tanto a la norepinefrina liberada por las fibras postganglionares simpáticas como a la epinefrina liberada por la médula suprarrenal.

Entre los efectos comunes de los receptores α_2 -adrenérgicos se incluyen la supresión de la liberación de la norepinefrina por retroalimentación negativa; la hipertensión transitoria seguido de hipotensión sostenida; la reducción de la frecuencia cardíaca; la vasoconstricción de determinadas arterias; la vasoconstricción de algunas venas; la reducción de la motilidad de los músculos lisos en el tracto gastrointestinal y la sedación y analgesia.

Los agonistas (activadores) de los receptores α_2 -adrenérgicos se utilizan frecuentemente como sedantes y en la anestesia, en la que afectan a la sedación, relajación muscular y analgesia mediante efectos sobre el sistema nervioso central (SNC).

Las imidazolas sustituidas y las tiazinas sustituidas son agonistas de receptor α_2 -adrenérgico utilizadas en medicina veterinaria en sedación, analgesia y premedicación, y en el ser humano con fines similares en cuidados intensivos. La activación de los receptores α_2 -adrenérgicos situados fuera del SNC, tales como los receptores situados post-sinápticamente sobre las células de músculo liso vascular, induce la vasoconstricción, dando como resultado hipotensión y una frecuencia cardíaca significativamente reducida, de manera que se reduce el suministro de oxígeno a los tejidos.

El efecto de las imidazolas sustituidas y las tiazinas sustituidas se basa en la activación de receptores α_2 -adrenérgicos presinápticos situados en el cerebro, provocando sedación, analgesia y una reducción del nivel de conciencia y miedo.

La clonidina, romifidina, medetomidina, dexmedetomidina y detomidina son ejemplos de dichas imidazolas sustituidas; la xilazina es un ejemplo de tiazina sustituida, útil como agonista α_2 -adrenérgico.

La medetomidina, una mezcla racémica de dexmedetomidina y levomedetomidina, es un fármaco sedante y preanestésico popular que se utiliza en la veterinaria de animales pequeños. La administración de medetomidina se asocia a alteraciones significativas de las funciones cardiovasculares, tales como un incremento drástico de la presión sanguínea arterial, en la resistencia vascular sistémica y pulmonar y en la carga de trabajo miocárdico tras la administración IV. Además, la reducción de la frecuencia cardíaca y de la salida cardiaca reducen el Do_2 (suministro de oxígeno) global en por lo menos 50%. La medetomidina típicamente causa efectos adversos adicionales, tales como la vasoconstricción, la bradicardia y una tasa respiratoria reducida. En algunos casos, el nivel y calidad de la sedación y analgesia pueden no resultar suficientes y, de esta manera, la medetomidina puede combinarse con opioides, tales como butorfanol, que presenta propiedades de κ -agonista puro, de agonista μ parcial y de agonista δ .

La dexmedetomidina, el isómero farmacológicamente activo de la medetomidina, presenta efectos secundarios similares a los de la medetomidina, tales como vasoconstricción, bradiarritmias agudas inducidas por agonistas α_2 -adrenoceptores y frecuencia respiratoria reducida. En perros, tanto la dexmedetomidina como la medetomidina producen un grado de sedación dependiente de la dosis; las dosis más altas prolongan los efectos de sedación.

La detomidina es un agonista α_2 -adrenérgico que produce efectos sedantes y analgésicos dependientes de la dosis. Debido a la inhibición del sistema nervioso simpático, también presenta efectos cardiacos y respiratorios y una acción antidiurética. Tras la administración en un caballo, después de un periodo corto de coordinación reducida característicamente se produce inmovilidad y una postura rígida con extensión de las patas delanteras. Tras la administración se produce un incremento inicial de la presión arterial, seguido de bradicardia y bloqueos auriculoventriculares de segundo grado. El caballo comúnmente suda en exceso, especialmente en los flancos y cuello.

La detomidina se utiliza típicamente para la sedación y la premedicación anestésica en caballos y otros animales grandes, comúnmente en combinación con butorfanol para una analgesia y profundidad de sedación incrementadas. Puede utilizarse además junto con ketamina para la anestesia intravenosa de corta duración.

Además, la resedación puede producirse, típicamente tras 0.5 a 1 h después de que un animal haya recibido un antagonista α_2 -adrenoceptor, tal como atipamezol, para revertir el efecto sedante del agonista α_2 -adrenoceptor, tal como la medetomidina.

Se han estudiado varios enfoques de minimización de los efectos adversos de los agonistas α_2 -adrenérgicos, incluyendo la dependencia de dosis de las alteraciones cardiovasculares y los efectos de la coadministración de agentes anticolinérgicos.

La administración IV del compuesto experimental MK-467 (también conocido como L-659.066) se ha sugerido que atenúa los efectos vasculares periféricos de los agonistas α_2 -adrenérgicos.

La sobredosis de MK-467 puede causar efectos adversos, tales como un incremento de la frecuencia cardíaca y el índice cardíaco o la reducción de la presión arterial.

Se estudiaron los efectos de MK-467 sobre los cambios hemodinámicos inducidos por la administración de medetomidina en perros conscientes, en Enouri S et al., AJVR, vol 69, nº 6, 728-736, 2008. Se administraron 0.2 mg/kg de MK-467 por vía IV como pretratamiento y diez minutos después de la administración, los perros recibieron una dosis de 10 μ g/kg de medetomidina. La premedicación con MK-467 antes de la sedación con medetomidina redujo las alteraciones cardiovasculares negativas inducidas por la administración de medetomidina en perros.

Pagel P. et al., J. Cardiothor. Vasc. Anaest., vol. 12, nº 4, 429-434, 1998, describen la premedicación (IV) de perros con 0.1, 0.2 y 0.4 mg/kg de MK-467, seguido, 30 min después, de la administración (IV) de una dosis de 5 μ g/kg de dexmedetomidina. MK-467 indujo de manera dependiente de la dosis una reducción de la resistencia vascular sistémica acoplada con un incremento de la frecuencia cardíaca y la salida cardíaca, dando como resultado presiones arteriales medias estables.

Los efectos de tres dosis de MK-467 (250, 500 y 750 μ g/kg) en combinación con 10 μ g/kg de dexmedetomidina (IV) sobre el índice bispectral (IBE) y la sedación clínica en perros se evalúan en Restitutti F. et al., Vet. Anaest. Analg. Vol. 38, 415-422, 2011. El IBE se utiliza para monitorizar la sedación y la pérdida de conciencia durante la anestesia. La dexmedetomidina reduce los valores del IBE y MK-467 incrementa los valores del IBE, especialmente a las dosis más altas.

La influencia de diferentes dosis de MK-467 sobre las concentraciones plasmáticas de dexmedetomidina en perros se evalúa en Honkavaara J. et al., J. Vet. Pharmacol. Therap. 38, 332-337, 2011. Se utilizó dexmedetomidina 10 μ g/kg con 250, 500 o 750 μ g/kg de MK-467 (IV). MK-467 atenuó de manera dependiente de la dosis el incremento inducido por dexmedetomidina de la resistencia vascular sistémica y la presión arterial, y las consecuentes reducciones de la frecuencia cardíaca y el índice cardíaco.

Los efectos cardiopulmonares de MK-467 en perros sedados con medetomidina y butorfanol mediante administración IV e IM se estudian en Salla K. et al., Vet. Anaest. Analg., doi: 10.1111/Vaa.12158, 2014. MK-467 atenuó los efectos cardiovasculares de la combinación medetomidina-butorfanol tras la administración IV e IM.

La administración intravenosa de fármacos sedantes puede constituir un reto en animales displicentes o poco colaboradores. De esta manera, en muchos casos resulta preferente administrar los sedantes por vía intramuscular.

La medetomidina se utiliza como sedante o premedicamento en veterinaria de animales pequeños, y puede administrarse por vía intravenosa, intramuscular y subcutánea (SC). En comparación con la administración IV, en la administración IM o SC de la medetomidina, típicamente se requiere más tiempo para que la sedación del animal resulte suficiente para iniciar el procedimiento, operación, etc., debido a la necesidad de que los ingredientes activos sean absorbidos hasta la circulación. Requiere más tiempo del veterinario y pueden tratarse diariamente menos pacientes. El problema es similar con otras imidazolas sustituidas y tiazinas sustituidas.

Rolfe et al. AJVR, 73(5), 587-94, 2012, describen la utilización de 20 μ g/kg de medetomidina, IM, sola o concurrentemente con MK-467 (0.4 mg/kg, IM), y 10 μ g de medetomidina/kg, IV, sola o concurrentemente con MK-467 (0.2 mg/kg, IV), en perros en un estudio cruzado aleatorizado. La administración concurrente se llevó a cabo en jeringas separadas en diferentes localizaciones. La frecuencia cardíaca (FC), la presión parcial venosa mixta de oxígeno (Pvo(2)) y el índice cardíaco (IC) eran significativamente más bajos y la presión arterial media (PAM), resistencia vascular sistémica (RVS) y tasa de extracción de oxígeno (TEO) eran significativamente más altas después de la administración de medetomidina IM o IV comparado con los valores basales. La administración de

medetomidina y MK-467 IM causó una frecuencia cardíaca, IC y PvO₂ significativamente más altas, y PAM, RVS y TEO significativamente más bajas durante 60 a 90 minutos que la administración IM de medetomidina sola. La administración de medetomidina y MK-467 IV causó un IC y PvO₂ significativamente más altos y PAM, RVS y TEO significativamente más bajos durante 45 a 90 minutos que la administración IV de medetomidina sola. No se observó ninguna diferencia significativa de sedación.

La administración extravascular parenteral se utiliza comúnmente en la administración de sedantes en animales. Sin embargo, típicamente requiere más tiempo antes de que se alcance el efecto sedante completo que la vía IV, incrementando además el tiempo total necesario para llevar a cabo la operación o procedimiento deseado. Además, también la recuperación de la sedación del sujeto también requiere más tiempo.

Descripción resumida de la invención

Un objetivo de la invención es proporcionar un uso médico de MK-467 para potenciar y/o facilitar la absorción y distribución de un agonista α_2 -adrenérgico seleccionado de medetomidina, dexmedetomidina y detomidina, tras la administración extravascular parenteral en un sujeto que requiere tratamiento, tal como sedación.

Otro objetivo de la invención es proporcionar composiciones para uso médico que comprenden MK-467 y agonistas α_2 -adrenérgicos seleccionados de medetomidina, dexmedetomidina y detomidina para la administración extravascular parenteral en un sujeto que requiere tratamiento, tal como sedación.

Todavía otro objetivo de la invención es proporcionar composiciones para uso médico que comprenden MK-467 y un agonista α_2 -adrenérgico seleccionado de medetomidina, dexmedetomidina y detomidina para la administración extravascular parenteral en un sujeto que requiere tratamiento, tal como sedación, con eficacia y seguridad mejoradas.

La presente invención se refiere al uso médico de Mk-467 para potenciar y/o facilitar la absorción y distribución de agonistas α_2 -adrenérgicos tras la administración extravascular parenteral de composiciones que comprenden MK-467 y un agonista α_2 -adrenérgico seleccionado de medetomidina, dexmedetomidina y detomidina en un sujeto que requiere sedación.

Particularmente, la presente invención se refiere a composiciones que consiste en Mk-467 y un Agonista α_2 -adrenérgico seleccionado de medetomidina, dexmedetomidina y detomidina para la utilización en sedación, en el que la absorción y distribución de los agonistas α_2 -adrenérgicos resulta potenciada y/o facilitada tras la administración extravascular parenteral de la composición en el sujeto que requiere sedación.

Los elementos característicos de la invención se presentan en las reivindicaciones adjuntas. En cualquier caso, el alcance de la presente invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas. Cualquier otra exposición en la presente descripción, con independencia de si se indica como preferente o ejemplar, no forma parte de la presente invención.

Definiciones

La expresión "agonistas α_2 -adrenoceptores" se refiere a agonistas de receptor α_2 -adrenérgico, los cuales se utilizan para afectar a la sedación.

El término "sedación" se refiere en la presente memoria a calmar los efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) e incluye en la presente memoria la tranquilización, inmovilización, relajación muscular y analgesia.

La expresión "antagonista α_2 -adrenoceptor" se refiere en la presente memoria a compuestos útiles en la prevención y/o reversión de los efectos de los agonistas α_2 -adrenoceptores.

La expresión "administración extravascular parenteral" se refiere en la presente memoria a la administración por vía intramuscular (IM), vía subcutánea (SC), vía transdérmica y vía transmucosal.

El término "sujeto" se refiere en la presente memoria a seres humanos y animales.

La expresión "vía intramuscular" se refiere en la presente memoria a la administración de la sustancia en un músculo, típicamente utilizando inyecciones.

La expresión "vía subcutánea" se refiere en la presente memoria a la administración de la sustancia en la hipodermis, que es la capa de la piel directamente inferior a la dermis y epidermis, típicamente utilizando inyecciones.

La expresión "vía transdérmica" se refiere en la presente memoria a la administración de una sustancia mediante difusión a través de la piel intacta, típicamente utilizando parches transdérmicos, geles, etc.

La expresión "vía transmucosal" se refiere en la presente memoria a la administración de la sustancia mediante difusión a través de una membrana mucosa, típicamente como preparaciones sublinguales, sublabiales, rectales o intravaginales.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 presenta puntuaciones de sedación (medias $\pm$ SD) de perros de raza Beagle (n=8) tratados por vía IM con medetomidina 20 μ g/kg (MED), medetomidina 20 μ g/kg + MK-467 200 μ g/kg (MK200), medetomidina 20 μ g/kg + MK-467 400 μ g/kg (MK400) y medetomidina 20 μ g/kg + MK-467 600 μ g/kg (MK600) mezclados en la misma jeringa.

La figura 2 presenta las concentraciones plasmáticas de dexmedetomidina (medias $\pm$ SD; ng/ml) de perros de raza Beagle (n=8) tratados por vía IM con medetomidina 20 μ g/kg (MED), medetomidina 20 μ g/kg + MK-467 200 μ g/kg (MK200), medetomidina 20 μ g/kg + MK-467 400 μ g/kg (MK400) y medetomidina 20 μ g/kg + MK-467 600 μ g/kg (MK600) mezclados en la misma jeringa.

La figura 3 muestra puntuaciones de sedación (medias $\pm$ IC al 95%) de perros de raza Beagle (n=7) tratados con medetomidina (20 μ g/kg IM, línea continua) o medetomidina (20 μ g/kg IM) y MK-467 (400 μ g/kg IM) mezclados en la misma jeringa (línea de puntos) en 0 min. Se administró atipamezol (100 μ g/kg IM) a los 30 min (flecha).

Descripción detallada de la invención

Inesperadamente se encontró que, tras la administración extravascular parenteral de una composición que comprendía MK-467 y un agonista α_2 -adrenoceptor en un sujeto que requería tratamiento, particularmente sedación, se había incrementado la tasa de absorción y la velocidad de distribución del agonista α_2 -adrenoceptor. Con la invención, se aceleró el desarrollo del efecto sedante hasta cuatro veces en comparación con la administración del agonista α_2 -adrenoceptor sin MK-467. Particularmente, la composición consiste en MK-467 y un agonista α_2 -adrenérgico seleccionado de medetomidina, dexmedetomidina y detomidina, portadores farmacéuticamente aceptables y excipientes farmacéuticamente aceptables, y la composición se administra mediante administración extravascular parenteral en un sujeto que requiere sedación.

El tratamiento se refiere particularmente a la sedación, e incluye la tranquilización, la inmovilización, la relajación muscular, la analgesia y la premedicación.

Los compuestos activos MK-467 y agonista α_2 -adrenoceptor se administran en una composición, localmente, simultáneamente y en el mismo sitio de administración, de manera que inesperadamente se consigue una rápida absorción y distribución. MK-467 resulta eficaz después de la administración extravascular parenteral, en combinación con un fármaco que presenta sus acciones mediante α_2 -adrenoceptores, incluyendo agonistas α_2 -adrenoceptores, que se utilizan para tratar una especie animal para la sedación, incluyendo la tranquilización, la inmovilización, la analgesia y la premedicación. MK-467 actúa como antagonista α_2 -adrenoceptor sobre receptores situados post-sinápticamente sobre las células de músculo liso vascular. Los efectos adversos de los agonistas α_2 -adrenoceptores pueden reducirse o incluso evitarse tras la administración extravascular parenteral de la composición que comprende MK-467 y agonista α_2 -adrenoceptor en un sujeto.

MK-467 también resulta eficaz al utilizarlo con otros antagonistas α_2 -adrenoceptores que se utilizan para evitar y/o revertir los efectos de cualesquiera agonistas alfa-2 adrenoceptores en una especie animal. Inesperadamente se ha encontrado que los efectos de los agonistas alfa-2 adrenoceptores (inducidos por la composición de la invención) pueden revertirse rápidamente después de finalizar una operación o procedimiento, o resulta deseable por otro motivo revertir los efectos, mediante la administración de los antagonistas α_2 -adrenoceptores en el sujeto, preferentemente mediante administración IM.

La presente invención se refiere a la utilización de MK-467 para potenciar y/o facilitar la absorción y distribución de un agonista α_2 -adrenérgico, en el que se administra una composición que comprende MK-467 y un agonista α_2 -adrenérgico seleccionado de medetomidina, dexmedetomidina y detomidina mediante administración extravascular parenteral en un sujeto que requiere sedación.

Según otra forma de realización, la presente invención se refiere a una composición que comprende MK-467 y un agonista α_2 -adrenérgico seleccionado de medetomidina, dexmedetomidina y detomidina para la utilización en sedación, en el que la composición se administra mediante administración extravascular parenteral en un sujeto que requiere sedación.

Según otra forma de realización, la presente invención se refiere a una composición que comprende MK-467 y un agonista α_2 -adrenérgico seleccionado de medetomidina, dexmedetomidina y detomidina para la utilización en sedación, en el que la composición se administra mediante administración extravascular parenteral en un sujeto

que requiere sedación, y se administra un antagonista α_2 -adrenoceptor en el sujeto para la utilización en la reversión de la sedación.

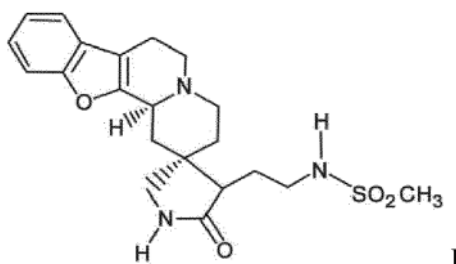
Según otra forma de realización, la presente invención se refiere a un uso médico en la sedación, en que una composición que comprende MK-467 y un agonista α_2 -adrenérgico seleccionado de medetomidina, dexmedetomidina y detomidina se administra a un sujeto que requiere sedación, mediante administración extravascular parenteral.

La presente invención se refiere además a un uso médico, en que una composición que comprende MK-467 y un agonista α_2 -adrenérgico seleccionado de medetomidina, dexmedetomidina y detomidina, se administra a el sujeto mediante administración extravascular parenteral, seguido de la reversión de la sedación mediante la administración de un antagonista α_2 -adrenoceptor en el sujeto. En la presente forma de realización, el uso médico incluye la sedación y la reversión de la sedación.

La composición de la invención se administra a un sujeto para proporcionar una dosis prescrita o aprobada del agonista α_2 -adrenoceptor. La dosis del agonista α_2 -adrenoceptor depende del compuesto que se utilice y del sujeto que recibe tratamiento. Resultan adecuadas cualesquiera dosis del agonista α_2 -adrenoceptor de las que se utilizan para tratar seres humanos o cualquier especie de animal doméstico o salvaje.

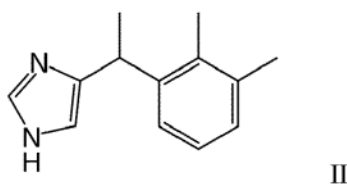
El sujeto se selecciona de seres humanos y animales. Se entiende que animales se refiere a especies de animal vertebrado seleccionadas de animales domésticos y animales salvajes, incluyendo mamíferos, peces, aves y reptiles. Son ejemplos de dichos animales, animales salvajes, animales que se mantienen en parques y zoológicos, animales de laboratorio, animales de compañía y ganado. Entre los animales domésticos se incluyen perros, gatos, roedores, reptiles, aves y otros animales de compañía, caballos, burros, cerdos, animales bovinos, ovejas, cabras, aves, peces, etc.

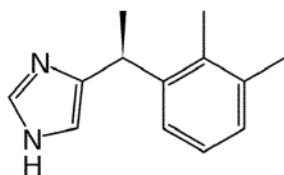
MK-467 se refiere en la presente memoria a un antagonista α_2 -adrenoceptor de acción periférica, también conocido por su código, L-659.066. MK-467 presenta el nombre químico sistemático siguiente: N-[2-[(2R,12bS)-2'-oxospiro[1,3,4,6,7,12b-hexahidro-[1]benzofuro[2,3-a]quinolizín-2,5'-imidazolidín]-1'-il]-etil]-metanosulfonamida (IUPAC). Es una benzofuroquinolizina de sustitución espirocíclica que presenta la fórmula química I:



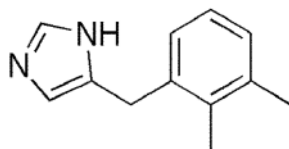
La composición de la invención se administra a el sujeto para proporcionar una dosis de 1 a 5000 $\mu\text{g/kg}$ de MK-467, preferentemente 10 a 3000 $\mu\text{g/kg}$ de MK-467, particularmente preferentemente de 50 a 1500 $\mu\text{g/kg}$ de MK-467.

El agonista α_2 -adrenoceptor se selecciona de agonistas α_2 -adrenoceptores de acción periférica. Los agonistas α_2 -adrenoceptores adecuados son imidazolas sustituidas y tiazinas sustituidas. Preferentemente, el agonista α_2 -adrenoceptor es medetomidina ((*RS*)-4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-3*H*-imidazola de fórmula II), dexmedetomidina ((*S*)-4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-3*H*-imidazola de fórmula III), detomidina (4-[(2,3-dimetilfenil)metil]-3*H*-imidazola de fórmula IV), romifidina (N(2-bromo-6-fluorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-amina de fórmula V, clonidina (N-(2,6-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-amina de fórmula VI) o xilazina (N-(2,6-dimetilfenil)-5,6-dihidro-4*H*-1,3-tiazín-2-amina de fórmula VII), que son estructuralmente similares entre sí. Particularmente preferentemente, el agonista α_2 -adrenoceptor es detomidina, medetomidina o dexmedetomidina. Además, en la invención pueden utilizarse cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

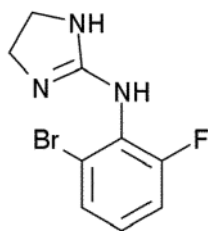




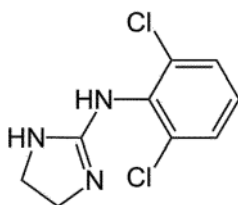
III



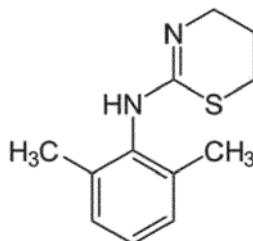
IV



V



VI



VII

La dosis de detomidina es convenientemente de 0.1 a 5000 $\mu\text{g/kg}$, preferentemente de 0.2 a 3000 $\mu\text{g/kg}$, particularmente preferentemente de 0.5 a 1000 $\mu\text{g/kg}$.

La dosis de medetomidina es convenientemente de 0.1 a 5000 $\mu\text{g/kg}$, preferentemente de 0.2 a 3000 $\mu\text{g/kg}$, particularmente preferentemente de 0.5 a 1000 $\mu\text{g/kg}$.

La dosis de dexmedetomidina es convenientemente de 0.05 a 3000 $\mu\text{g/kg}$, preferentemente de 0.1 a 2000 $\mu\text{g/kg}$, particularmente preferentemente de 0.1 a 1000 $\mu\text{g/kg}$.

La dosis de romifidina es convenientemente de 0.1 a 5000 $\mu\text{g/kg}$, preferentemente de 0.2 a 3000 $\mu\text{g/kg}$, particularmente preferentemente de 0.5 a 1500 $\mu\text{g/kg}$.

La dosis de clonidina es convenientemente de 0.1 a 5000 $\mu\text{g/kg}$, preferentemente de 0.2 a 3000 $\mu\text{g/kg}$, particularmente preferentemente de 0.5 a 1000 $\mu\text{g/kg}$.

La dosis de xilazina es convenientemente de 1 a 20000 $\mu\text{g/kg}$, preferentemente de 10 a 10000 $\mu\text{g/kg}$, particularmente preferentemente de 50 a 5000 $\mu\text{g/kg}$.

Según la invención, ambos compuestos, MK-467 y el agonista α_2 -adrenoceptor, se administran simultáneamente, en la misma composición, en el mismo sitio de administración del sujeto, mediante administración extravascular parenteral. Particularmente, la composición consiste en MK-467 y un agonista α_2 -adrenérgico seleccionado de

medetomidina, dexmedetomidina y detomidina, portadores farmacéuticamente aceptables y excipientes farmacéuticamente aceptables, y la composición se administra mediante administración extravascular parenteral en un sujeto que requiere sedación.

- 5 Preferentemente, la administración de la composición se lleva a cabo por vía intramuscular (IM), vía subcutánea (SC), vía transdérmica o vía transmucosal.

Composición

- 10 Ejemplos de las composiciones de la invención, para la administración extravascular parenteral, comprenden soluciones para uso intramuscular y el uso subcutáneo (soluciones IM y SC); geles, sprays, pomadas, cremas y parches para uso transdérmico (geles, sprays, pomadas, cremas y parches transdérmicos), y geles, pomadas, cremas, sprays y supositorios para uso transmucosal (geles, pomadas, cremas, sprays y supositorios transmucosales). El uso transmucosal incluye en la presente memoria también la administración sublingual e intravaginal.

- 15 Las soluciones para uso intramuscular (IM) y subcutáneo (SC) pueden comprender solución salina u otro medio acuoso fisiológicamente aceptable, en el que se disuelven MK-467 y el agonista α_2 -adrenoceptor hasta las concentraciones deseadas. Pueden añadirse a la composición, en caso necesario, excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes potenciadores de la solubilidad y estabilidad, y conservantes conocidos de la técnica.

- 20 Por ejemplo, la composición IM o SC puede comprender 0.1 a 500 mg/ml de MK-467 y 0.01 a 500 mg/ml del agonista α_2 -adrenoceptor y un conservante adecuado. Pueden envasarse soluciones estériles para uso intramuscular (IM) y subcutáneo en cualesquiera viales, botellas, jeringas, dispositivos o recipientes conocidos de la técnica.

- 25 Las composiciones para uso transdérmico pueden comprender uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, soportes, MK-467 y el agonista α_2 -adrenoceptor en estado disuelto en un medio farmacéuticamente aceptable, y excipientes, incluyendo conservantes conocidos de la técnica, dependiendo de si la composición presenta la forma de un gel, spray, crema, pomada o parche, etc.

- 30 Por ejemplo, la composición transdérmica puede comprender 0.1 a 1000 mg/ml de MK-467 y 0.01 a 500 mg/ml del agonista α_2 -adrenoceptor.

- 35 Las composiciones para uso transmucosal pueden comprender uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, MK-467 y el agonista α_2 -adrenoceptor en estado disuelto en un medio farmacéuticamente aceptable, y excipientes, incluyendo conservantes conocidos de la técnica, dependiendo de si las composiciones presentan la forma de un gel, spray, pomada o crema, etc.

- 40 Por ejemplo, un gel oromucosal para uso sublingual puede comprender 0.1 a 1000 mg/ml de MK-467 y 0.01 a 100 mg/ml del agonista α_2 -adrenoceptor, disuelto en un portador acuoso, opcionalmente con uno o más agentes potenciadores de la solubilidad y uno o más surfactantes, en el que dicha composición se forma en un gel utilizando un agente formador de gel, tal como hidroxipropilcelulosa o similar.

- 45 Reversión de los efectos del agonista α_2 -adrenoceptor

- 50 Como ventaja adicional de la invención, inesperadamente se encontró que al utilizar un agonista α_2 -adrenoceptor diferente de MK-467 para revertir los efectos centrales y periféricos del agonista α_2 -adrenoceptor después de la administración de la composición de la invención en un sujeto, tal como un animal, la recuperación del sujeto tenía lugar más suave y rápidamente debido a que MK-467 también potencia la distribución y absorción de dichos antagonistas α_2 -adrenoceptores, lo que a su vez facilita la eliminación del agonista α_2 -adrenoceptor.

- 55 Los antagonistas α_2 -adrenoceptores, diferentes de MK-467, se utilizan para evitar y/o revertir los efectos de los agonistas α_2 -adrenoceptores. Los antagonistas α_2 -adrenoceptores útiles para revertir los efectos de las imidazolas sustituidas y tiazinas sustituidas se seleccionan del grupo que consiste en idazoxán, tolazolina, yohimbina, rauwolskina, atipamezol, mirtazapina y $(\pm)$ -2-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidropirazino[2,1-a]pirido[2,3-c][2]benzazepina. En una forma de realización preferente se utiliza el atipamezol.

- 60 Dichos antagonistas α_2 -adrenoceptores se administran mediante administración extravascular parenteral, convenientemente utilizando la administración IM o SC. La dosis de los antagonistas α_2 -adrenoceptores es generalmente de 10 a 1000 $\mu\text{g/kg}$, según el sujeto y el agonista α_2 -adrenoceptor utilizado. Preferentemente se utiliza la administración IM.

- 65 El atipamezol es un antagonista α_2 -adrenoceptor específico, que se utiliza comúnmente para revertir los efectos centrales y periféricos de la medetomidina y la dexmedetomidina en animales.

La presente invención proporciona varias ventajas para el sujeto y el profesional sanitario. Los inventores han encontrado que, tras la administración extravascular parenteral de la composición que comprende MK-467 y agonista α_2 -adrenoceptor en un sujeto, tal como un animal, que requiere sedación, la tasa de absorción y la velocidad de distribución del agonista α_2 -adrenoceptor se incrementan hasta cuatro veces en comparación con la administración del agonista α_2 -adrenoceptor sin MK-467. El inicio de la acción del agonista α_2 -adrenoceptor, particularmente la sedación, se inicia más rápidamente, tal como puede observarse a partir de los ejemplos. Pueden evitarse periodos largos de espera, ya que se requiere menos tiempos antes de iniciar una operación o procedimiento. Además, los efectos del agonista α_2 -adrenoceptor se revierten más rápidamente debido a la distribución y absorción mejorados de los antagonistas α_2 -adrenoceptores, el animal se recupera más rápidamente y pueden evitarse los periodos largos de recuperación después de la operación o procedimiento o, por lo menos, reducirse significativamente.

Se mejora el bienestar del animal debido a que son menores los efectos secundarios, la administración es más fácil, la inducción y la recuperación al utilizar sedantes son más rápidas y las visitas al veterinario son más cortas y menos problemáticas. Además, la potencial resedación después de que el antagonista α_2 -adrenoceptor reversor, tal como atipamezol, induzca la recuperación de la sedación, resulta inhibida por la invención y la composición que comprende MK-467 y el agonista α_2 -adrenoceptor.

Pueden tratarse más pacientes en un periodo de tiempo, ya que pueden evitarse periodos de espera largos, tanto en el inicio de la sedación como en la recuperación, incrementando la productividad del veterinario y proporcionando ventajas económicas.

Además, debido a que la aparición de la acción sedante es más rápida, pueden sedarse animales potencialmente peligrosos sin retrasos innecesarios, incrementando también la seguridad del veterinario.

Ejemplos

A continuación, se ilustra la invención con los ejemplos siguientes y en referencia a los dibujos.

Ejemplo 1

Sedación de perros con medetomidina + MK-467, administración IM en una composición.

El estudio se diseñó como diseño cruzado experimental, aleatorizado y prospectivo.

Cada perro (n=8) recibió cuatro tratamientos diferentes con periodos de lavado de 14 días:

- Medetomidina 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IM
- Medetomidina 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ + MK-467 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IM
- Medetomidina 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ + MK-467 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IM
- Medetomidina 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ + MK-467 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IM

Se diluyó MK-467 inmediatamente antes de la administración con solución salina estándar hasta una concentración de 10 mg/ml. Antes de la inyección intramuscular, las dosis calculadas de medetomidina (1 mg/ml) y MK-467 se aspiraron separadamente en dos jeringas. Se mezcló el contenido de ambas jeringas en una tercera jeringa vacía separada.

La sedación fue puntuada por un veterinario, ciego al tratamiento, aplicando la puntuación siguiente:

Puntuación compuesta de la sedación (0-16)

1. Reflejo palpebral (0-3)

- 0 Normal
- 1 Ligeramente reducido
- 2 Débil
- 3 Ausente

2. Posición de los ojos (0-2)

- 0 Centrados
- 2 Hacia abajo

3. Mandíbula y relajación de la lengua (0-4)

- 0 Normal, abre la mandíbula pero se resiste a la manipulación de la lengua
 1 Junta las mandíbulas
 2 Abre las mandíbulas aunque resistencia fuerte al tirar de la lengua
 3 Ligeramente resistencia al tirar de la lengua
 4 Ninguna resistencia

4. Resistencia a la colocación en decúbito lateral (0-3)

- 0 Normal
 1 Vuelve a la posición esternal
 2 Cierta resistencia pero se mantiene en decúbito lateral
 3 Ninguna resistencia o la posición ya es lateral

5. Apariencia general (0-4)

- 0 Normal
 1 Ligeramente cansada, cabeza caída
 2 Sedación leve, reacciona claramente al entorno
 3 Sedación moderada, reacciona ligeramente al entorno
 4 Sedación profunda, no reacciona al entorno

Las concentraciones de dexmedetomidina y levomedetomidina en plasma se determinaron mediante HPLC-EM/EM.

En la figura 1, se muestran las puntuaciones de sedación (medias $\pm$ SD) de perros de raza Beagle (n=8) tratados con medetomidina 20 μ g/kg (MED), medetomidina 20 μ g/kg + MK-467 200 μ g/kg (MK200), medetomidina 20 μ g/kg + MK-467 400 μ g/kg (MK400) y medetomidina 20 μ g/kg + MK-467 600 μ g/kg (MK600). Se mezclaron los fármacos en la misma jeringa y se administraron por vía intramuscular en el tiempo 0 min. Puede observarse que el inicio de la sedación es más rápido y el efecto sedante máximo era mejor con MK-467. La figura 1 muestra además que los perros se recuperaron más rápidamente de la sedación al utilizar MK-467 concomitantemente con el fármaco sedante.

La figura 2 muestra las concentraciones plasmáticas de dexmedetomidina (medias $\pm$ SD, ng/ml) medidas durante el mismo estudio que en la figura 1. A partir de la figura 2 puede concluirse que la absorción de la medetomidina era más rápida y que la concentración plasmática máxima era más elevada con MK-467, explicando la sedación más rápida y profunda observada en la figura 1.

Ejemplo 2

Sedación con medetomidina y MK-467 IM en una composición, seguida de reversión con atipamzol.

El estudio se diseñó como diseño cruzado experimental, aleatorizado y prospectivo.

Cada perro (n=7) fue tratado dos veces con un periodo de lavado de 14 días:

- Medetomidina (20 μ g/kg) en 0 min, seguido de atipamezol (100 μ g/kg) a los 30 min.
- Medetomidina (20 μ g/kg) + MK-467 (400 μ g/kg) en 0 min, seguido de atipamezol (100 μ g/kg) a los 30 min.

Se mezcló medetomidina y MK-467 en la misma jeringa y se administraron por vía intramuscular.

La sedación fue puntuada por un veterinario ciego al tratamiento, aplicando la puntuación siguiente:

Puntuación compuesta de la sedación (0-20)

1. Posición (0-4)

- 0 De pie
 1 De pie, aunque se tambalea
 2 Esternal con la cabeza erguida
 3 Esternal con la cabeza en el suelo
 4 Lateral con la cabeza en el suelo

2. Reflejo palpebral (0-3)

- 5
- 0 Normal
 - 1 Ligeramente reducido
 - 2 Débil
 - 3 Ausente

3. Posición de los ojos (0-2)

- 10
- 0 Centrados
 - 2 Hacia abajo

4. Mandíbula y relajación de la lengua (0-4)

- 15
- 0 Normal, abre la mandíbula pero se resiste a la manipulación de la lengua
 - 1 Junta las mandíbulas
 - 2 Abre las mandíbulas aunque resistencia fuerte al tirar de la lengua
 - 3 Ligera resistencia al tirar de la lengua
 - 4 Ninguna resistencia
- 20

5. Resistencia a la colocación en decúbito lateral (0-3)

- 25
- 0 Normal
 - 1 Vuelve a la posición esternal
 - 2 Cierta resistencia pero se mantiene en decúbito lateral
 - 3 Ninguna resistencia o la posición ya es lateral

6. Apariencia general (0-4)

- 30
- 0 Normal
 - 1 Ligeramente cansada, cabeza caída
 - 2 Sedación leve, reacciona claramente al entorno
 - 3 Sedación moderada, reacciona ligeramente al entorno
 - 4 Sedación profunda, no reacciona al entorno
- 35

40

En la figura 3, se presentan las puntuaciones de sedación (medias $\pm$ IC al 95%) de perros (n=7) tratados con medetomidina (20 μ g/kg IM, línea continua) y medetomidina (20 μ g/kg IM) y MK-467 (400 μ g/kg IM) mezclados en la misma jeringa (línea de puntos), en 0 min. Se administró atipamezol (100 μ g/kg IM) a los 30 min (flecha). Puede observarse que el atipamezol revertió la sedación inducida por medetomidina al administrar la medetomidina sola o al administrarla concomitantemente con MK-467. Sin embargo, al coadministrar MK-467 con medetomidina en la misma jeringa, se evitó la resedación observada en perros tratados con medetomidina sola.

Ejemplo 3

45

Estudio con MK-467 y detomidina administrados como gel oromucosal en ovejas.

50

El objetivo del estudio era evaluar el efecto de MK-467 sobre la tasa de absorción transmucosal de la detomidina al administrarla como gel oromucosal en ovejas. Los resultados muestran que MK-467 incorporado en gel oromucosal de detomidina incrementa la tasa de absorción transmucosal de la detomidina, lo que se detecta por un tiempo reducido hasta la concentración máxima (T_{max}) y una concentración plasmática máxima incrementada de detomidina (C_{max}).

Diseño del estudio: estudio cruzado aleatorizado y prospectivo con un periodo de lavado de por lo menos siete días.

55

Animales: tres ovejas.

Métodos: cada oveja recibió dos tratamientos:

- 60
- 1. Detomidina (50 μ g/kg) en gel oromucosal por vía sublingual.
 - 2. Detomidina (50 μ g/kg) en gel oromucosal mezclado con MK-467 (500 μ g/kg) por vía sublingual.

65

Se recogió sangre a los 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 y 60 minutos después de la administración del fármaco y se analizaron las concentraciones plasmáticas de fármaco mediante cromatografía líquida y espectrometría de masas en tándem (CL/EM/EM). Se calculó la concentración plasmática máxima de detomidina (C_{max}) y el tiempo hasta la concentración máxima (T_{max}) a partir de los datos de concentración plasmática de detomidina-tiempo.

La presente invención ha sido descrita en la presente memoria en referencia a formas de realización específicas. Sin embargo, resultará evidente para el experto en la materia que puede modificarse dentro de los límites según las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Composición para uso médico en la sedación, caracterizada por que la composición consiste en MK-467, un agonista α_2 -adrenoceptor seleccionado de medetomidina, dexmedetomidina y detomidina, y uno o más medios acuosos fisiológicamente aceptables, portadores farmacéuticamente aceptables y excipientes farmacéuticamente aceptables, y que se caracteriza por que la composición se administra mediante la administración extravascular parenteral en un sujeto que requiere sedación.
2. Composición para uso médico en la sedación según la reivindicación 1, caracterizada por que el sujeto se selecciona de seres humanos y animales, preferentemente de animales salvajes y animales domésticos.
3. Composición para uso médico en la sedación según la reivindicación 1 o 2, caracterizada por que los animales se seleccionan de vertebrados, preferentemente de mamíferos, peces, aves y reptiles.
4. Composición para uso médico en la sedación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que la composición se administra a un sujeto para proporcionar una dosis de 1 a 5000 $\mu\text{g/kg}$ de MK-467 y 0.1 a 20000 $\mu\text{g/kg}$ del agonista α_2 -adrenoceptor.
5. Composición para uso médico en la sedación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por que la composición se selecciona de soluciones para uso intramuscular y el uso subcutáneo; de geles, sprays, pomadas, cremas y parches para uso transdérmico; y de geles, pomadas, cremas, sprays y supositorios para uso transmucosal.
6. Composición para uso médico en la sedación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que la composición comprende 0.1 a 1000 mg/ml de MK-467 y 0.01 a 500 mg/ml del agonista α_2 -adrenoceptor.
7. Composición para uso médico en la sedación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada por que la composición es una solución para uso intramuscular o el uso subcutáneo y comprende 0.1 a 500 mg/ml de MK-467 y 0.01 a 500 mg/ml del agonista α_2 -adrenoceptor.
8. Composición para uso médico en la sedación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada por que la composición es un gel, spray, pomada, crema o parche para uso transdérmico y comprende 0.1 a 1000 mg/ml de MK-467 y 0.01 a 500 mg/ml del agonista α_2 -adrenoceptor.
9. Composición para uso médico en la sedación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada por que la composición es un gel, pomada, crema, spray o supositorio para uso transmucosal y comprende 0.1 a 1000 mg/ml de MK-467 y 0.01 a 100 mg/ml del agonista α_2 -adrenoceptor.
10. Composición para uso médico en la sedación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada por que se administra un antagonista α_2 -adrenoceptor seleccionado del grupo que consiste en idazoxán, tolazolina, yohimbina, rauwolskina, atipamezol, mirtazapina y ($\pm$)-2-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidropirazino[2,1-a]pirido[2,3-c][2]benzazepina en el sujeto para uso en la reversión de la sedación.
11. MK-467 para uso médico en un sujeto que requiere sedación, caracterizado por que una composición que consiste en MK-467, un agonista α_2 -adrenoceptor seleccionado de medetomidina, dexmedetomidina y detomidina y uno o más medios acuosos fisiológicamente aceptables, portadores farmacéuticamente aceptables y excipientes farmacéuticamente aceptables, se administra a dicho sujeto mediante administración extravascular parenteral, en la que MK-467 facilita la absorción y distribución del agonista α_2 -adrenoceptor.
12. MK-467 para uso médico en un sujeto que requiere sedación según la reivindicación 11, caracterizado por que el sujeto se selecciona de entre seres humanos y animales, preferentemente de entre animales salvajes y animales domésticos.
13. MK-467 para uso médico en un sujeto que requiere sedación según la reivindicación 11 o 12, caracterizado por que los animales se seleccionan de entre vertebrados, preferentemente de entre mamíferos, peces, aves y reptiles.
14. MK-467 para uso médico en un sujeto que requiere sedación según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, caracterizado por que la composición se administra a un sujeto para proporcionar una dosis de 1 a 5000 $\mu\text{g/kg}$ de MK-467 y 0.1 a 20000 $\mu\text{g/kg}$ del agonista α_2 -adrenoceptor.
15. MK-467 para uso médico en un sujeto que requiere sedación según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, caracterizado por que la composición se selecciona de entre soluciones para uso intramuscular y el uso subcutáneo, de entre geles, sprays, pomadas, cremas y parches para uso transdérmico, y de entre geles, pomadas, cremas, sprays y supositorios para uso transmucosal.
16. MK-467 para uso médico en un sujeto que requiere sedación según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15,

caracterizado por que la composición comprende 0.1 a 1000 mg/ml de MK-467 y 0.01 a 500 mg/ml del agonista α_2 -adrenoceptor.

5 17. MK-467 para uso médico en un sujeto que requiere sedación según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 16, caracterizado por que la composición es una solución para uso intramuscular o el uso subcutáneo y comprende 0.1 a 500 mg/ml de MK-467 y 0.01 a 500 mg/ml del agonista α_2 -adrenoceptor.

10 18. MK-467 para uso médico en un sujeto que requiere sedación según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 16, caracterizado por que la composición es un gel, spray, pomada, crema o parche para uso transdérmico y comprende 0.1 a 1000 mg/ml de MK-467 y 0.01 a 500 mg/ml del agonista α_2 -adrenoceptor.

15 19. MK-467 para uso médico en un sujeto que requiere sedación según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 16, caracterizado por que la composición es un gel, pomada, crema, spray o supositorio para uso transmucosal y comprende 0.1 a 1000 mg/ml de MK-467 y 0.01 a 100 mg/ml del agonista α_2 -adrenoceptor.

20 20. MK-467 para uso médico en un sujeto que requiere sedación según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 19, caracterizado por que se administra un antagonista α_2 -adrenoceptor seleccionado de un grupo que consiste en idazoxán, tolazolina, yohimbina, rauwolskina, atipamezol, mirtazapina y ($\pm$)-2-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidropirazino[2,1-a]pirido[2,3-c][2]benzazepina en el sujeto para la utilización en la reversión de la sedación.

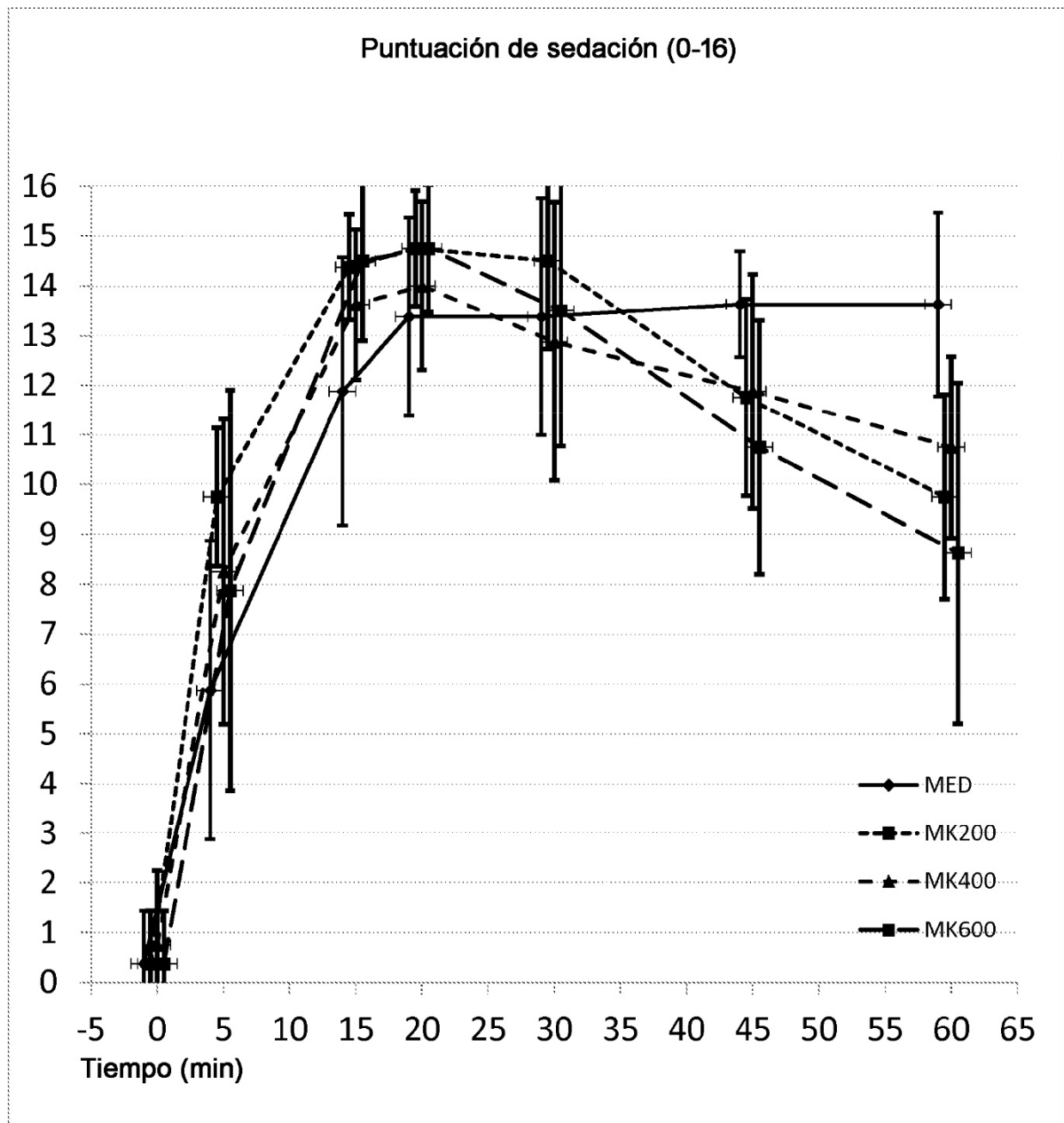


Fig. 1

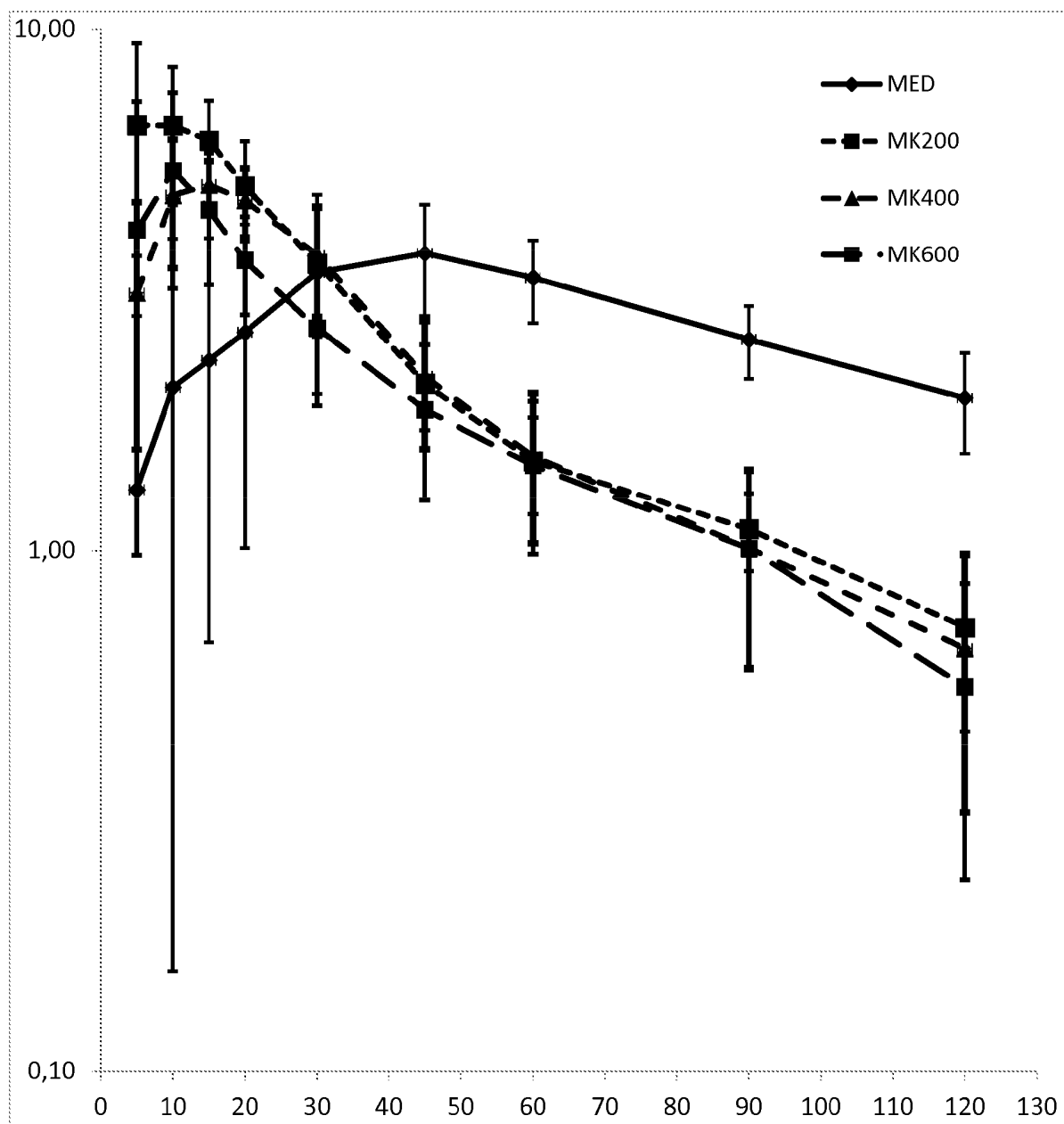


Fig. 2

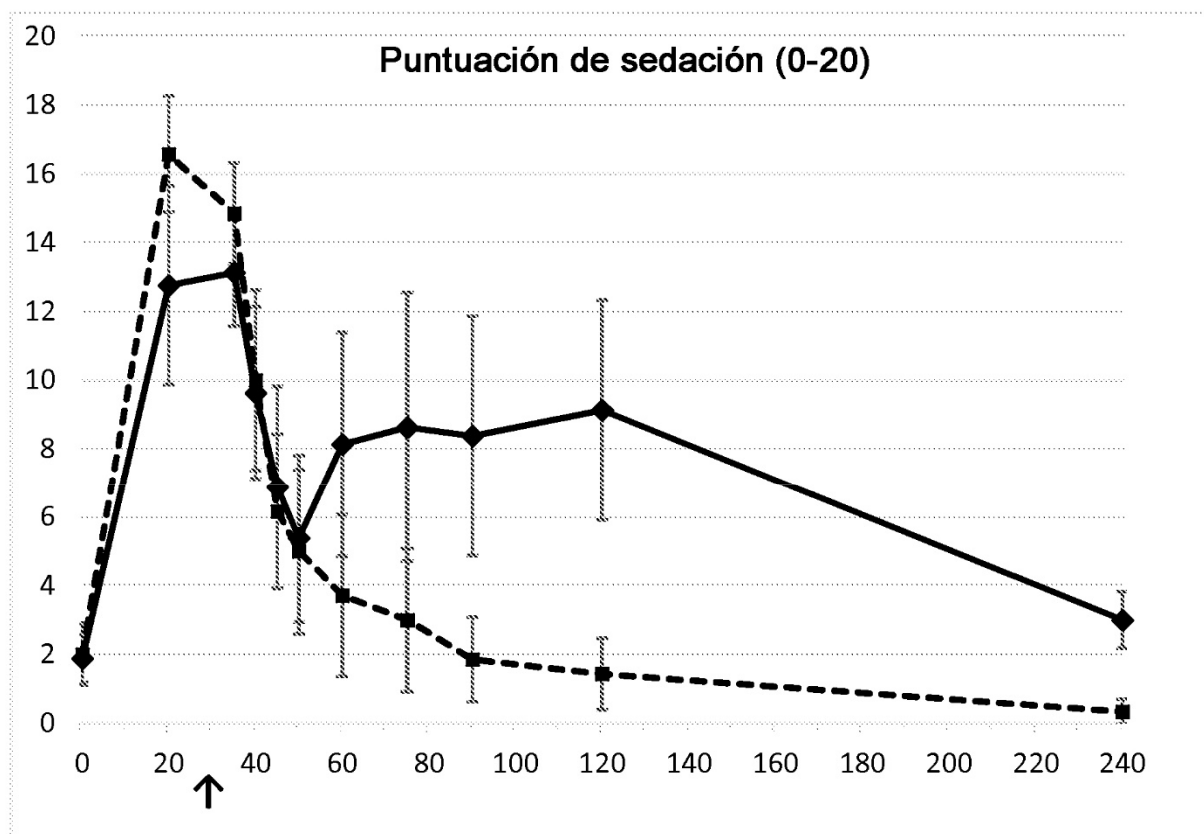


Fig. 3

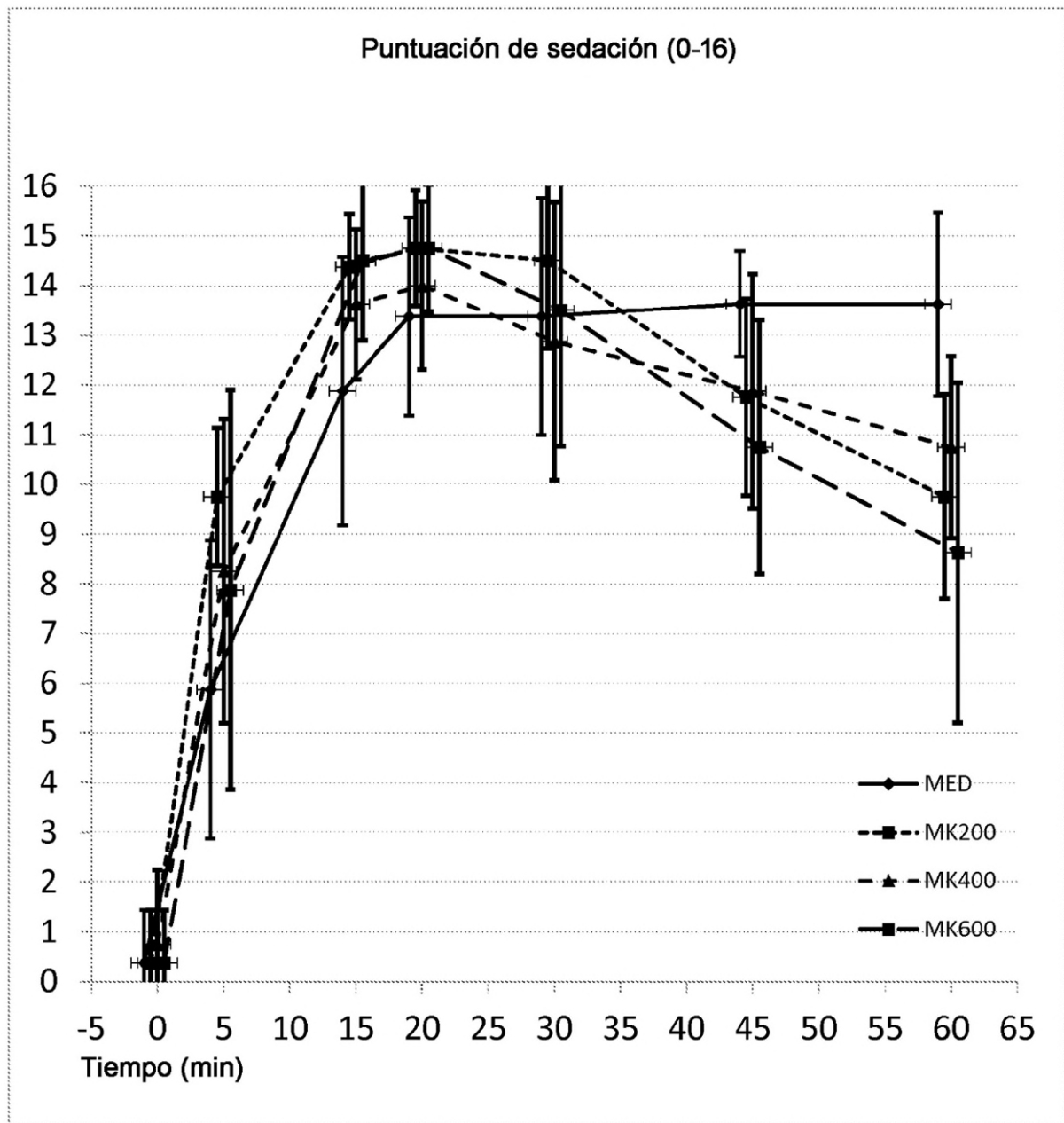


Fig. 1

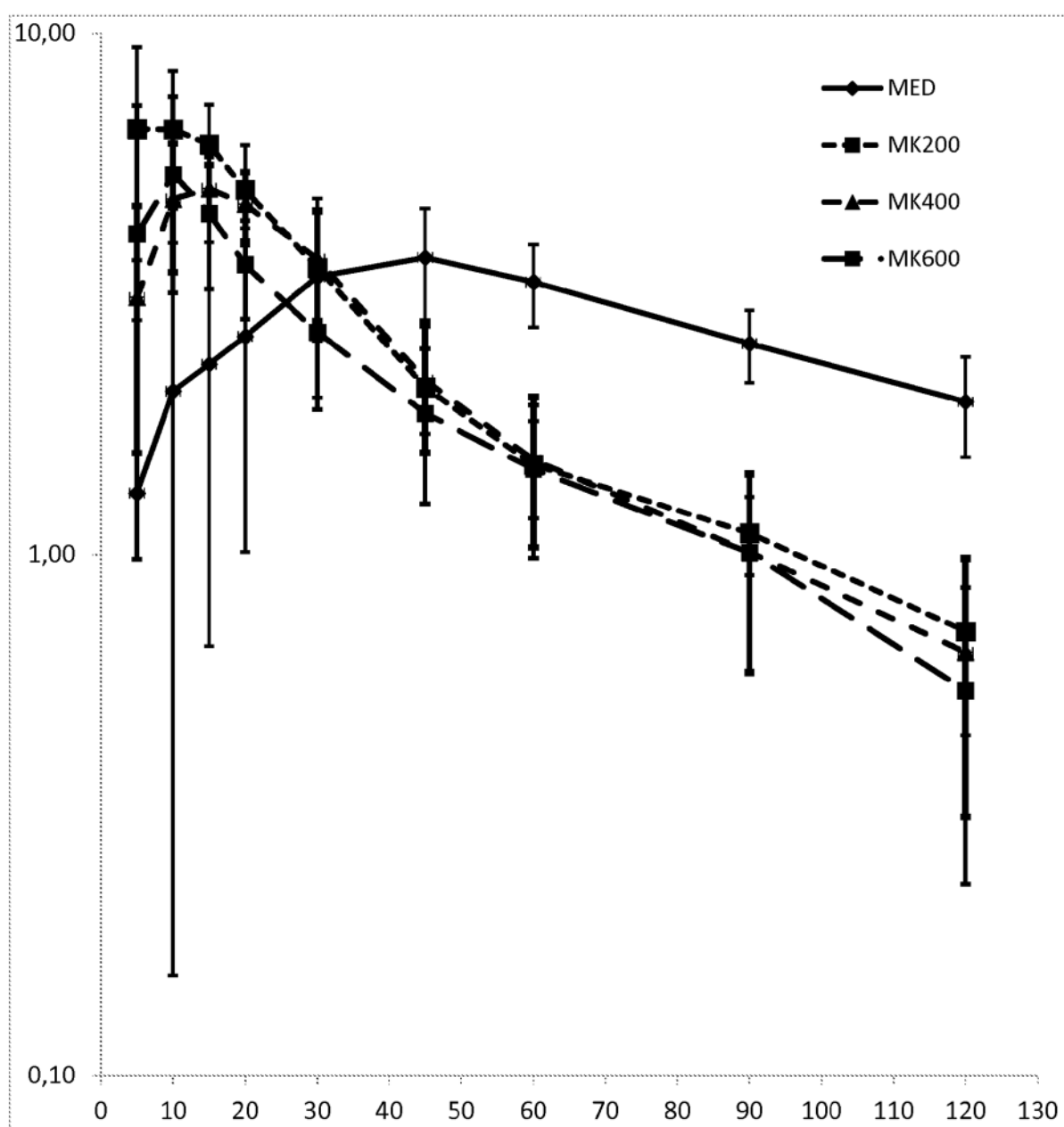


Fig. 2

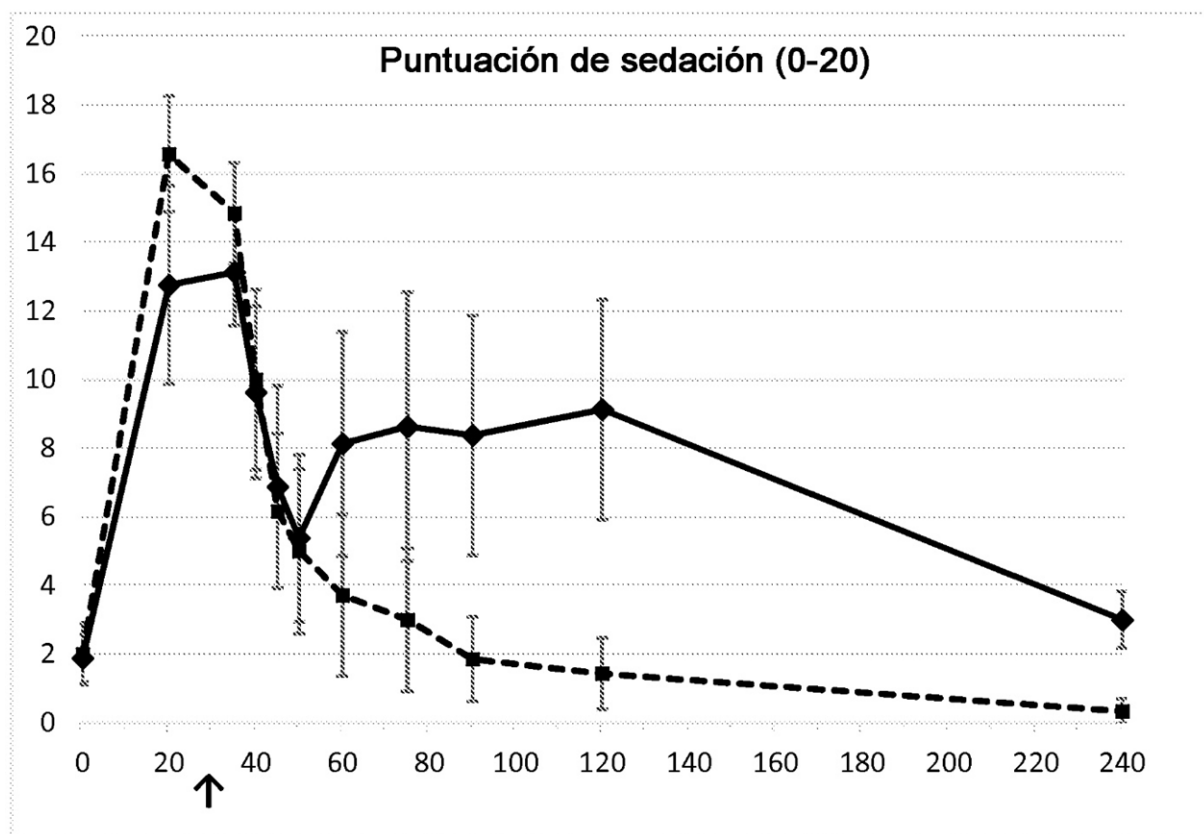


Fig. 3