

(11) Número de Publicação: **PT 1809267 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/00 (2007.10) **A61K 38/12** (2007.10)
A61K 31/451 (2007.10) **A61K 31/55** (2007.10)
A61P 1/06 (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2005.10.26**

(30) Prioridade(s): **2004.10.27 IT 2004FI00221**

(43) Data de publicação do pedido: **2007.07.25**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.05.19**
103/2009

(73) Titular(es):

LABORATORI GUIDOTTI S.P.A.
LOC. LA VETTOLA, VIA LIVORNESE 897 56010
S. PIERO A GRADO PI IT

(72) Inventor(es):

CARLO ALBERTO MAGGI IT
MARIA ALTAMURA IT
ALBERTO ALEOTTI IT

(74) Mandatário:

LUÍSA MARIA FERREIRA GUERREIRO
PRACETA FERNANDO NAMORA, Nº 7, 3º ESQ. 2820-598
CHARNECA DA CAPARICA PT

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS BASEADAS EM ANTAGONISTAS NK2 PARA USO PEDIÁTRICO**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS BASEADAS EM ANTAGONISTAS NK2 PARA USO PEDIÁTRICO

Âmbito da Invenção

A invenção refere-se a composições farmacêuticas contendo um antagonista de tachiquinina, especialmente neurokinina A, para o tratamento de cólicas infantis.

Estado da Técnica

As tachiquininas são uma família de neuropéptidos consistindo na Substância P (SP) e neurokininas A (NKA) e B (NKB), cujos receptores estão largamente presentes no sistema nervoso central e periférico.

O receptor NKA (NK2) em particular encontra-se largamente expresso no sistema nervoso periférico dos mamíferos. Entre os vários efeitos produzidos pela estimulação selectiva do receptor NK2 é a modulação da contracção da musculatura lisa e a sensibilidade viscerai à dor. Os antagonistas NK2 podem ser considerados agentes aptos a controlar a excessivas contracções da musculatura lisa em qualquer condição patológica, tais como, irritações ou espasmos, na qual a libertação de tachiquinina contribui para o desenvolvimento da desordem. Em particular, os componentes broncoespáticos da asma, tosse, irritações pulmonares, irritações intestinais, espasmos intestinais, espasmos locais da vesícula e do uréter durante a cistite, infecções dos rins e cólicas, podem ser consideradas condições nas quais a administração de um antagonista NK2 pode ser eficaz (AL Magnan et al., *Neuropeptides*, 1993, 24, 199).

Recentemente, a síndrome do intestino irritado (SII) foi também considerado como sendo um alvo terapêutico dos antagonistas de tachiquininas (M Camilleri, *Gastroenterology*, 2001, 120, 652). O SII é clinicamente caracterizado por uma dor abdominal crónica associada com hábitos intestinais perturbados (obstipação e/ou diarreia). O paciente com SII exibe, por princípio, uma reduzida sensibilidade à dor visceral: isto significa que baixos estímulos viscerais (por exemplo, distensão colorectal) que não é entendida como dolorosa num sujeito saudável é, por outro lado, entendida como dolorosa e debilitante por um paciente de SII (hiperalgia visceral).

No passado as aproximações terapêuticas para resolver a dor em pacientes com SII era alcançada através da alteração da mobilidade intestinal pelo uso de agentes antiespasmódicos, laxantes e agentes procinéticos ou antidiarreicos. Recentemente a hiperalgia visceral foi reconhecida como o principal factor patofisiológico da sintomatologia do SII (EA Mayer & FG Gebhart, *Gastroenterology*, 1994, 107, 271). Foi sugerido que os medicamentos aptos a corrigir a hiperalgia visceral constituíram uma importante melhoria no tratamento do SII.

Em modelos animais, os antagonistas NK2 provaram ser capazes de reduzir a hipersensibilidade visceral induzida por vários estímulos (PM Anton et al., *Pain*, 2001, 92, 219; PG McLean et al., *Eur J Pharmacol*, 1997, 337, 279).

Vários compostos com actividade antagonista relativamente a tachiquinina em geral e especificamente NKA tem sido descritos na literatura de patentes ao longo dos anos. Houve também um certo número de exemplos de compostos com as características de NK2/NK3, NK1/NK2 e NK1/NK2/NK3 antagonistas mistos.

Na WO 93/21227 são descritos antagonistas com uma estrutura bicíclica; a sua muito baixa solubilidade na água foi, até agora, impeditiva da sua aplicação farmacológica, apesar da sua interessante actividade *in vitro*. Na EP 815126 são descritos antagonistas NK2 com a mesma estrutura bicíclica da WO 93/21227, mas com uma parte hidrófila a qual se revelou mais adequada ao desenvolvimento farmacêutico. Uma das moléculas descritas na EP 815126, nepadutant, corrige a hiperalgia em modelos animais de SII (M Toulouse, BR J Pharmacol, 2000, 129, 193).

Apesar disso, os antagonistas NK2 descritos na EP 815126 continuam a demonstrar pouca bio-disponibilidade oral o que tornou a sua rotina de administração totalmente insatisfatória. Em particular, o Nepadutant revela muito pouca bio-disponibilidade oral (1%) quando administrado como solução a ratos (A Lippi et al., Drug Metab Disp., 1998, 26, 1077) como pó seco em cápsulas a voluntários humanos.

Dos numerosos exemplos de literatura de patentes sobre esta matéria, pudemos citar a WO 0129066, na qual são descritos antagonistas NK2 monociclicos, e a WO 03037916 com antagonistas NK2 lineares com características básicas.

As cólicas infantis (CI) são uma muito divulgada indisposição em crianças, cujas causas ainda não foram precisamente clarificadas. Choro excessivo parece ocorrer em resposta a contracções intestinais dolorosas, possivelmente relacionadas com alergia ao leite de vaca, intolerância à lactose ou flatulência, durante a maturação fisiológica do trato gastrointestinal o qual pode ser caracterizado por um transitório aumento da sensibilidade intestinal. As cólicas infantis afectam tanto crianças alimentadas a leite materno como as alimentadas a leite artificial. Apesar das cólicas infantis terem uma favorável evolução clínica e serem de curta duração, são muito

desgastantes para os pais, muitos dos quais procuram ajuda médica.

Muito poucos dos medicamentos comumente propostos e utilizados, para variados efeitos, para as cólicas em adultos, são, ou pelo possam ser considerados, potencialmente utilizáveis para o tratamento de cólicas infantis. Isto deve-se ao facto das cólicas infantis apresentarem uma etiopatogenia que não pode ser referenciada a nenhuma indisposição gastrointestinal do adulto, e porque é impossível utilizar medicamentos aprovados para adultos ao nível pediátrico que forneçam ao mesmo tempo garantias de segurança e tolerância. Isto desencorajou o uso de medicamentos anticolinérgicos para a terapia das cólicas infantis, por causa dos efeitos adversos (J. Williams et al., British Med. J., 1984, 288:901), enquanto várias tentativas de intervenção na dieta das crianças para fins terapêuticos não resultaram em vantagens clínicas significativas (S. Wade et al. British Med. J., 2001, 323: 437). O uso de medicamentos que absorvem o gás intestinal (polisiloxanos, simeticona) também foram questionados devido à falta de evidências clínicas (o efeito parece não ser melhor do que de um placebo: TJ Metcalf et al. Pediatrics, 1994, 94: 29-34; B Danielsson et al., Acta Paediatr. Scand. 1985, 74: 446-50).

Em virtude das acima mencionadas diferenças entre as doenças intestinais dos adultos e as cólicas infantis o uso de antagonistas de tachiquinina, especialmente antagonistas NK2 ou antagonistas mistos NK2/NK3, NK1/NK2 e NK1/NK2/NK3, nunca foram postulados para o tratamento destas últimas.

Descrição detalhada da Invenção

Apesar da falta de conclusões definitivas para clarificar as causas das cólicas infantis, foi surpreendentemente revelado que um medicamento capaz de bloquear a

sintomatologia da dor e a excessiva mobilidade intestinal sem alterar as funções basais do intestino infantil podia ser usado com sucesso na terapia das cólicas infantis.

A esse respeito, o perfil de actividade demonstrado pelos antagonistas de tachiquinina, especialmente os antagonistas mistos NK2 ou NK2/NK3, NK1/NK2 e NK1/NK2/NK3, pode ser usado na preparação de composições farmacêuticas eficazes no tratamento de cólicas infantis.

Em ratos bebé os antagonistas NK2 mostraram de facto a capacidade, após administração oral, de prevenir o aumento o trânsito intestinal induzido pela administração da antagonista selectivo NK2, sem afectar a mobilidade intestinal basal.

A actividade demonstrada em ratos bebé pode ser usada como previsão de tratamento de cólicas infantis nos mamíferos, em particular nos humanos.

Na EP 815216 foram descritas séries de antagonistas NK2, em particular, nepadutant, como um potencial medicamento para o tratamento de patologias em adultos.

Contudo, foi notado que estes antagonistas, incluindo o nepadutant, apresentavam problemas de pouca bio-disponibilidade quando administrados oralmente em testes realizados tanto em animais como em humanos.

Apercebemo-nos surpreendentemente que a bio-disponibilidade destes compostos, incluindo o nepadutant, era substancialmente melhorada quando formulações contendo estes princípios activos eram administrados em ratos bebé, tornando estes produtos particularmente adequados para o

uso em cólicas infantis de mamíferos, onde a administração oral é a mais conveniente e simples.

Um grupo preferencial de antagonistas NK2 é aquele descrito na EP 815216, em particular os produtos da fórmula (I) como definidos nas reivindicações 1-10, mais particularmente os produtos:

- ciclo(Asn (β -D-2-dioxi-2-acetamida-Glc)-Asp-Trp-Phe-Dap-Leu)ciclo (2 β -5 β), (nepadutant, exemplo 4),
- ciclo((Asn(β -D-galactopiranosil)-Asp-Trp-Phe-Dap-Leu)ciclo(2 β -5 β)) (exemplo 12),
- ciclo ((Asn(4-O-(α -D-Glc)-Asp-Trp-Phe-Dap-Leu)ciclo(2 β -5 β)) (exemplo 17),
- ciclo(Dap(lactobionil)-Asp-Trp-Phe-Dap-Leu)ciclo(2 β -5 β)).

Preparações farmacêuticas adequadas para tratar cólicas infantis são formas orais, em particular:

- gotas pediátricas
- xaropes

Para preparar as acima mencionadas formas farmacêuticas o antagonista tachiquinina, em particular o antagonista NK2 usado como princípio activo, está presente numa concentração de 0,01 a 50 mg/ml, preferencialmente de 0,1 a 10 mg/ml. As ditas formulações podem ser usadas uma ou várias vezes ao dia, como necessário, e baseado nos conselhos do médico assistente.

Excipientes farmaceuticamente aceitáveis para uso pediátrico encontram-se também presentes, tais como adoçantes (açucares, incluindo glucose), activadores de paladar (por exemplo, aroma de frutos, aroma de morango,

aroma de framboesa, aroma de nata), agentes solubilizadores (por exemplo, polisorbato, polivinilpirrolidona, carboximetil celulose), conservantes e antioxidantes (por exemplo, ácido sórbico e ácido ascórbico) e outros.

Estes excipientes também servem para mascarar o mau sabor do princípio activo utilizado.

Para a sua administração ao paciente, estas formulações podem ser adicionadas a alimentos para crianças, particularmente ao leite.

EXEMPLOS

Os seguintes são exemplos da presente invenção:

Exemplo 1

Formulação na forma de gotas para uso pediátrico contendo (por 100 ml de solução aquosa):

Nepadutant:	0,20g
Polisorbato 80	1,25g
Glucose	40g
Ácido sórbico	0,10g
Carboximetil celulose de sódio	2.0g
Aroma de framboesa	0,0035g
Aroma de nata	0,0015g

Exemplo 2

Formulação em forma de gotas para uso pediátrico contendo (por 100 ml de solução aquosa) :

Nepadutant:	0,20g
Polisorbato 80	1,25g
Glucose	25g
Ácido sórbico	0,10g
Carboximetil celulose de sódio	2,0g
Aroma de framboesa	0,0035g
Aroma de nata	0,0015g

Exemplo 3

Formulação em forma de gotas para uso pediátrico contendo (por 100 ml de solução aquosa) :

Nepadutant:	0,20g
Polisorbato 80	1,0g
Glucose	40g
Ácido sórbico	0,10g
Carboximetil celulose de sódio	2,0g
Polivinilpirrolidona (Povidona F12)	2,0g

Exemplo 4

Formulação em forma de gotas para uso pediátrico contendo (por 100 ml de solução aquosa):

Nepadutant:	0,20g
Polisorbato 80	0,5g
Glucose	40g
Ácido sórbico	0,10g
Hidroxipropil betadex	10g

Exemplo 5

Formulação em forma de gotas para uso pediátrico contendo:

6-metil-benzo[b]tiofeno-2-ácido	10mg
Carboxilico[1-(2-fenol-1R-[1-tetrahidro -piran-4-ilmetil)-piperidina-4-ilmetil]- carbamoxil}-etylcarbamoil)-ciclopentil]-amido	
Éter dietíleno glicol monoetil	250mg
Polisorbato 20	250mg
Ácido cítrico	10mg

Actividade biológica

As formulações da presente invenção foram testadas na sua actividade biológica in vivo em ratos recém nascidos de acordo com o método seguinte:

- a) O antagonista selectivo NK2 β -Ala⁸-NKA(4-10) foi administrado através de método peritonial a ratos bebé entre os 7 a 10 dias de idade, tanto machos como fêmeas, numa dose de 15 μ g/Kg. Foi administrada oralmente aos animais uma suspensão de 10% de carbono em 1% de metilcelulose num volume de 15ml/Kg. A mesma suspensão baseada em carbono foi então administrada a um grupo de controlo que não tinha recebido o antagonista NK2. A administração de β -Ala⁸-NKA(4-10) numa dose de 15 μ g/Kg foi considerada apta a produzir um significativo aumento do trânsito intestinal.
- b) Foi administrada oralmente aos ratos bebé com idade compreendida entre os 7 e os 10 dias, tanto machos como fêmeas, uma formulação contendo nepadutant numa dose de 0,5 e 2,5 mg/Kg em 2, 4 e 6 horas respectivamente antes da administração do antagonista selectivo NK2 β -Ala⁸-NKA(4-10) numa dose de 15 μ g/Kg, seleccionada como a dose apta a induzir um significativo aumento do trânsito intestinal. A administração de Nepadutant provou ser apta a prevenir o aumento do trânsito intestinal induzido pela estimulação de receptores de NK2 através do agonista β -Ala⁸-NKA(4-10) de uma maneira significativa.
- c) Na ausência de administração de agonista β -Ala⁸-NKA(4-10), a administração de formulações contendo nepadutant não tem nenhum efeito no trânsito intestinal basal em ratos bebé, medido 6 horas depois da administração de uma dose de 2,5 mg/Kg.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de antagonista de tachiquinina para preparar composições farmacêuticas para tratar cólicas infantis, em que as ditas formulações são em forma adequada para administração oral, e em que o dito antagonista de tachiquinina é um antagonista NK2 escolhido de entre:

- ciclo(Asn (β -D-2-dioxi-2-acetamida-Glc)-Asp-Trp-Phe-Dap-Leu)ciclo (2 β -5 β), (nepadutant),
- ciclo((Asn(β -D-galactopiranosil)-Asp-Trp-Phe-Dap-Leu)ciclo(2 β -5 β)),
- ciclo ((Asn(4-O-(α -D-Glc)-Asp-Trp-Phe-Dap-Leu)ciclo(2 β -5 β)),
- ciclo(Dap(lactobionil)-Asp-Trp-Phe-Dap-Leu)ciclo(2 β -5 β)).

2. Uso como reivindicado na reivindicação 1 em que o antagonista NK2 é nepadutant.

3. Uso como reivindicado na reivindicação 1 em que o dito uso oral consiste em gotas pediátricas ou xarope.

4. Uso como reivindicado nas reivindicações 1 a 3 em que o dito antagonista de tachiquinina está presente numa concentração de 0,01 a 50 mg/ml.

5. Uso como reivindicado na reivindicação 1 em que o antagonista de tachiquinina está presente numa g/concentração de 0,1 a 10 mg/ml.

6. Composições farmacêuticas orais para uso pediátrico compreendendo um antagonista de tachiquinina na forma de gotas pediátricas ou xarope em que o antagonista de tachiquinina é um antagonista NK2 escolhido de:

- ciclo (Asn (β -D-2-dioxi-2-acetamida-Glc)-Asp-Trp-Phe-Dap-Leu) ciclo (2 β -5 β), (nepadutant),
-ciclo ((Asn(β -D-galactopiranosil)-Asp-Trp-Phe-Dap-Leu)ciclo(2 β -5 β)),
- ciclo ((Asn(4-O-(α -D-Glc)-Asp-Trp-Phe-Dap-Leu)ciclo(2 β -5 β)),
- ciclo (Dap(lactobionil)-Asp-Trp-Phe-Dap-Leu)ciclo(2 β -5 β)).

7. Composições farmacêuticas como reivindicado na reivindicação 6 em que o antagonista NK2 é nepadutant.
8. Composições farmacêuticas como reivindicado na reivindicação 6 em que o antagonista de tachiquinina está presente numa concentração de 0,01 a 50 mg/ml.
9. Composições farmacêuticas como reivindicado na reivindicação 6 em que o antagonista de tachiquinina está presente numa concentração de 0,1 a 10 mg/ml.
10. Alimentos para crianças compreendendo uma composição farmacêutica de acordo com as reivindicações 6-9.



Europäisches
Patentamt
European
Patent Office
Office européen
des brevets

European Patent Office
80298 MUNICH
GERMANY
Tel. +49 (0)89 2399 - 0
Fax +49 (0)89 2399 - 4465



Gervasi, Gemma
Notarbartolo & Gervasi S.p.A.
Corso di Porta Vittoria, 9
20122 Milano
ITALIE

For any questions about
this communication:

Tel.: +31 (0)70 340 45 00

Date

22.01.09

Reference 6397PTEP/er	Application No./Patent No. 05810894.5 - 2112 / 1809267
Applicant/Proprietor Laboratori Guidotti S.P.A.	

Decision to grant a European patent pursuant to Article 97(1) EPC

Following examination of European patent application No. 05810894.5 a European patent with the title and the supporting documents indicated in the communication pursuant to Rule 71(3) EPC dated 20.08.08 is hereby granted in respect of the designated Contracting States.

The request for amendments received at the EPO on 15.12.08 and any subsequent modifications agreed with the applicant have been taken into account.

Patent No. : 1809267
Date of filing : 26.10.05
Priority claimed : 27.10.04/ITA FI20040221

Designated Contracting States and Proprietor(s) : AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IS IT LI LT LU LV MC NL PL PT RO SE SI SK TR
Laboratori Guidotti S.P.A.
Loc. La Vettola, Via Livornese 897
56010 S. Piero a Grado PI/IT

This decision will take effect on the date on which the European Patent Bulletin mentions the grant (Art. 97(3) EPC).

The mention of the grant will be published in European Patent Bulletin 09/08 of 18.02.09.

Examining Division

Herrera S

Collins S

Vandenbogaerde A

