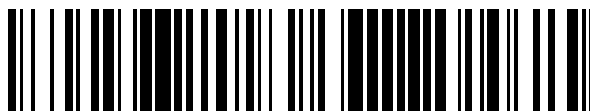


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 666 657**

51 Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.05.2014** **PCT/EP2014/058954**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.11.2014** **WO14177676**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.05.2014** **E 14724037 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.03.2018** **EP 2991637**

54 Título: **Fenfluramina para uso en el tratamiento de síndrome de Dravet**

30 Prioridad:

03.05.2013 US 201313887014

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

07.05.2018

73 Titular/es:

KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN (50.0%)
KU Leuven Research & Development, Waaistraat
6, Box 5105
3000 Leuven, BE y
UNIVERSITY HOSPITAL ANTWERP (50.0%)

72 Inventor/es:

CEULEMANS, BERTEN y
LAGAE, LIEVEN

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones :

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

ES 2 666 657 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).

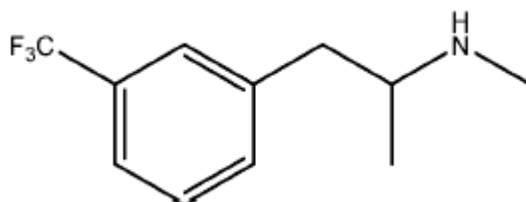
DESCRIPCIÓN

Fenfluramina para uso en el tratamiento de síndrome de Dravet

5 Técnica antecedente

Esta invención se refiere a composiciones que comprenden fenfluramina para uso en el tratamiento de una afección neurológica que es el Síndrome de Dravet como se define en las reivindicaciones. La fenfluramina, es decir, 3-trifluorometil-N-etilamfetamina es un derivado de anfetamina que tiene la estructura:

10



15

La fenfluramina fue comercializada por primera vez en los Estados Unidos en 1973 y se había administrado en combinación con fentermina para prevenir y tratar la obesidad. Sin embargo, en 1997, fue retirada del mercado de Estados Unidos ya que su uso se asoció con la aparición de fibrosis cardíaca y la hipertensión pulmonar. Posteriormente, el fármaco se retiró de la venta a nivel mundial y ya no está indicado para su uso en ninguna área terapéutica.

20

A pesar de los problemas de salud que rodean a la fenfluramina, se han hecho intentos para identificar otros usos terapéuticos para ese producto. Aicardi y Gastaut (New England Journal of Medicine (1985), 313: 1419 y Archives of Neurology (1988) 45: 923-925) reportaron cuatro casos de convulsiones fotosensibles autoinducidas que respondieron al tratamiento con fenfluramina.

25

Clemens, en Epilepsy Research (1988) 2:340-343 reportó de un estudio sobre un niño que sufría de convulsiones inducidas por sensibilidad a patrón que eran resistentes al tratamiento anticonvulsivo. Según se dice la fenfluramina terminó con éxito estas convulsiones autoinducidas y el autor concluyó que esto se debía a la que la fenfluramina bloquea el mecanismo de activación fotosensible.

30

En Neuropaediatrics, (1996); 27(4):171-173, Boel and Casaer reportaron un estudio sobre los efectos de la fenfluramina en niños con epilepsia refractaria. Llegaron a la conclusión de que cuando la fenfluramina se administró a una dosis de 0.5 a 1 mg/kg/día, esto resultó en una reducción en el número de convulsiones experimentadas por los pacientes.

35

En una carta a Epilepsia, publicada en esa revista (Epilepsia, 43(2): 205-206, 2002), Boel y Casaer reportaron que la fenfluramina parecía ser de beneficio terapéutico en pacientes con epilepsia intratable.

40

La epilepsia es una afección del cerebro marcado por una susceptibilidad a convulsiones recurrentes. Existen numerosas causas de la epilepsia que incluyen, pero no se limitan a trauma del nacimiento, infección perinatal, anoxia, enfermedades infecciosas, ingestión de toxinas, tumores del cerebro, trastornos hereditarios o enfermedad degenerativa, lesión en la cabeza o trauma, trastornos metabólicos, accidente cerebrovascular y abstinencia del alcohol.

45

Existe un gran número de subtipos de epilepsia que se han caracterizado. Por ejemplo, la siguiente lista de afecciones se establecen en Meritt's Neurology (12ª Edición):

I. Síndromes epilépticos idiopáticos (focal o generalizados)

A. Convulsiones neonatales benignas

50

1. Familiar
2. No familiar

B. Epilepsia infantil benigna

55

1. Con picos midtemporales centralizados
2. Con picos occipitales

C. Epilepsia por ausencia infantil/juvenil

D. Epilepsia mioclónica juvenil (que incluyen convulsiones tónico-clónicas generalizadas al despertar)

E. Epilepsia idiopática, de otra forma no especificada.

II. Síndromes de epilepsia sintomática (focales o generalizados)

- 5 A. Síndrome de West (espasmos infantiles)
- B. Síndrome de Lennox-Gastaut
- C. Encefalopatía mioclónica temprana
- D. Epilepsia parcial continua

- 10 1. Síndrome de Rasmussen (forma encefalítica)
- 2. Forma restringida

E. Afasia epiléptica adquirida (síndrome de Landau-Kleffner)

- 15 F. Epilepsia del lóbulo temporal
- G. Epilepsia del lóbulo frontal
- H. Epilepsia postraumática
- I. Otra epilepsia sintomática, focal o generalizada, no especificada

III. Otros síndromes de epilepsia de clasificación incierta o mixta

- 20 A. Convulsiones neonatales
- B. Convulsiones febriles
- C. Epilepsia refleja
- D. Otra no especificada

25 Como se puede ver a partir de, por ejemplo, la Parte III de la lista, todavía hay subtipos de epilepsia que aún no han sido completamente caracterizados y, por tanto, la lista está lejos de ser completa.

30 Aquellos expertos en la técnica reconocerán que estos subtipos de epilepsia son activados por diferentes estímulos, son controlados por diferentes rutas biológicas y tienen diferentes causas, ya sea genéticas o ambientales. En otras palabras, el experto en la técnica reconocerá que las enseñanzas relativas a un subtipo epiléptico no son necesariamente aplicables a otros subtipos. Esto puede incluir el reconocimiento de que los diferentes subtipos de epilepsia responden de manera diferente a los diferentes fármacos anticonvulsivos.

35 El síndrome de Dravet es una forma rara y catastrófica de epilepsia intratable que comienza en la infancia. Inicialmente, el paciente experimenta convulsiones prolongadas. En su segundo año, otros tipos de convulsiones comienzan a ocurrir y esto por lo general coincide con una disminución del desarrollo, posiblemente debido a la hipoxia cerebral repetida. Esto conduce a un mal desarrollo de las habilidades lingüísticas y motoras.

40 Los niños con síndrome de Dravet son propensos a experimentar múltiples convulsiones por día. Las convulsiones epilépticas son mucho más propensas a causar la muerte en los pacientes del síndrome de Dravet; aproximadamente 10 a 15% de los pacientes diagnosticados con síndrome de Dravet mueren en la infancia, en particular entre dos y cuatro años de edad. Adicionalmente, los pacientes están en riesgo de numerosas afecciones, que incluyen problemas de desarrollo ortopédicos, problemas de crecimiento e infecciones crónicas.

45 De particular preocupación, los niños con síndrome de Dravet son particularmente susceptibles a episodios de Estado Epiléptico. Esta afección severa e intratable se clasifica como una emergencia médica que requiere intervención médica inmediata, que suele implicar hospitalización. El estado epiléptico puede ser fatal. También puede estar asociado con hipoxia cerebral, que puede dar lugar a daños en el tejido cerebral. Las frecuentes hospitalizaciones de niños con síndrome de Dravet son claramente angustiantes, no sólo para el paciente sino también para la familia y cuidadores.

50 El coste de la atención de pacientes con Síndrome de Dravet también es alto porque los niños afectados requieren una supervisión constante y muchos requieren institucionalización a medida que alcanzan la adolescencia.

55 En la actualidad, aunque se puede emplear una serie de terapias anticonvulsivas para reducir los casos de convulsiones en pacientes con síndrome de Dravet, los resultados obtenidos con dichas terapias son normalmente pobres y aquellas terapias solo afectan el cese parcial de convulsiones a lo sumo. Las convulsiones asociadas con el síndrome de Dravet son normalmente resistentes a los tratamientos convencionales. Adicionalmente, muchos anticonvulsivos tales como clobazam y clonazepam tienen efectos secundarios indeseables, que son particularmente agudos en pacientes pediátricos.

60 El estiripentol está aprobado en Europa, pero no en los Estados Unidos para el tratamiento del Síndrome de Dravet. No exhibe una actividad anticonvulsiva por derecho propio; actúa al inhibir el metabolismo de otros anticonvulsivos prolongando de este modo su actividad. Sin embargo, persiste la preocupación con respecto al uso de estiripentol debido a su efecto inhibitorio sobre el citocromo P450 hepático. Adicionalmente, las interacciones de estiripentol con

una gran serie de fármacos significa que la terapia de combinación (que normalmente se requiere para los pacientes con síndrome de Dravet) es problemática.

- 5 De acuerdo con lo anterior, subsiste la necesidad de proporcionar un método mejorado para tratar o prevenir el síndrome de Dravet y/o para tratar, prevenir y/o mejorar las convulsiones experimentadas por los pacientes con síndrome de Dravet.

Breve resumen de la invención

- 10 De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una formulación que comprende fenfluramina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para uso en el tratamiento de síndrome de Dravet, en la que la formulación es para administración oral, y en la que dicho tratamiento comprende la administración de fenfluramina como una monoterapia, como el único agente terapéutico. De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, dicho tratamiento comprende el tratamiento de un paciente diagnosticado con síndrome de Dravet que exhibe una mutación en uno o más genes seleccionados del grupo que consiste de SCN1A, SCN1 B, SCN2A, SCN3A, SCN9A, GABRG2, GABRD y PCDH19. Un aspecto de la divulgación contempla un método para estimular uno o más receptores de 5-HT en el cerebro de un paciente al administrar una dosis efectiva de fenfluramina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a ese paciente. Uno o más receptores de 5-HT ilustrativos se seleccionan del grupo que consiste de uno o más de 5-HT₁, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F}, 5-HT₂, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT_{5A}, 5-HT_{5B}, 5-HT₆, y 5-HT₇.

Descripción detallada

- 25 Después de muchos años de investigación extensiva, se ha encontrado inesperadamente que la fenfluramina se puede utilizar para tratar, o por lo menos minimizar los efectos del síndrome de Dravet. Esto es confirmado por los resultados presentados en el presente documento, y también en el artículo de Ceulemans et al., *Epilepsia* (2012) 53(7): 1131-1139. Para evitar dudas, el término "prevención" de convulsiones significa la prevención total o parcial (inhibición) de las convulsiones. Idealmente, los procedimientos de la presente divulgación resultan en una prevención total de convulsiones; de hecho, este ideal se ha logrado en una cantidad de pacientes tratados por los inventores. Sin embargo, la invención también abarca procedimientos en los que las instancias de las convulsiones se reducen en por lo menos 50%, por lo menos 60%, por lo menos 70%, por lo menos 80% o por lo menos 90%.

- 35 Se sabe que los pacientes con Síndrome de Dravet comúnmente experimentan convulsiones fotosensibles o inducidas. A partir de las enseñanzas de la técnica anterior, por ejemplo, Aicardi y Gastaut (1988) y Boel y Casaer (1996) - ambos se discutidos anteriormente, se podría haber esperado que la fenfluramina reduciría la convulsiones fotosensibles o inducidas. Es importante destacar, sin embargo, que se ha encontrado sorprendentemente que todos los tipos de convulsiones exhibidos por los pacientes con Síndrome de Dravet, que tienen convulsiones, además de y otras diferentes que son fotosensibles o inducidas pueden ser suprimidos por el tratamiento de acuerdo con la presente invención.

- 40 Por lo tanto, en el contexto de la presente invención, el término "convulsión" se utiliza para abarcar no sólo convulsiones fotosensibles o inducidas, sino algunos o todos los otros tipos de convulsiones experimentados por los epilépticos, que incluyen el estado epiléptico.

- 45 Existe una serie de mutaciones genéticas que son indicativos de síndrome de Dravet. Las mutaciones en los genes SCN1A (tales como mutaciones de supresión parciales o totales, mutaciones que truncan y/o mutaciones sin sentido, por ejemplo en las regiones de tensión o de poro S4 a S6), SCN1 B (tales como la región que codifica la subunidad del canal de sodio $\beta 1$), SCN2A, SCN3A, SCN9A, GABRG2 (tal como la región que codifica la subunidad $\gamma 2$), GABRD (tal como la región que codifica la subunidad δ) y/o PCDH19 se han relacionado con el Síndrome de Dravet.

- 50 Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, el tratamiento comprende el tratamiento como se define en la reivindicación 1 de un paciente diagnosticado con síndrome de Dravet, que exhibe una mutación en uno, algunos o todos los genes anteriores. Se ha conocido que la fenfluramina inhibe la recaptación de serotonina y activa la liberación de serotonina en el cerebro debido a la interrupción de su almacenamiento vesicular. Sin embargo, hasta que se hizo la presente invención, no se sabía que el mecanismo de acción de la fenfluramina se hizo adecuado para el tratamiento del Síndrome de Dravet.

- 55 Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto de la presente descripción, se proporciona un método para estimular uno o más receptores de 5-HT en el cerebro de un paciente al administrar una dosis efectiva de fenfluramina a dicho paciente, dicho uno o más receptores de 5-HT se seleccionan de uno o más de 5-HT₁, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F}, 5-HT₂, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT_{5A}, 5-HT_{5B}, 5-HT₆ y 5-HT₇ entre otros. En ciertas realizaciones de este aspecto de la divulgación, el paciente ha sido diagnosticado con síndrome de Dravet.

65

En realizaciones de la invención, se puede emplear cualquier dosis eficaz de fenfluramina. Sin embargo, se ha encontrado por los inventores que dosis sorprendentemente bajas de fenfluramina son eficaces en los procedimientos de la presente invención, particularmente para inhibir o eliminar las convulsiones en pacientes con Síndrome de Dravet. Por lo tanto, en realizaciones preferidas de la invención, se emplea una dosis diaria de menos de aproximadamente 0.5 mg/kg/día, aproximadamente 0.45 mg/kg/día, aproximadamente 0.4 mg/kg/día, aproximadamente 0.3 mg/kg/día, aproximadamente 0.25 mg/kg/día o aproximadamente 0.2 mg/kg/día a aproximadamente 0.1 mg/kg/día, aproximadamente 0.05 mg/kg/día, o aproximadamente 0.01 mg/kg/día. Dicho de otra manera, una dosis preferida es de menos de 0.5 a 0.01 mg/kg/día. Dicha dosis es menor que la dosis diaria de fenfluramina sugerida para administración para lograr la pérdida de peso.

La dosis de la fenfluramina administrada en los métodos de la presente invención se puede formular en cualquier forma de dosificación oral farmacéuticamente aceptable tal como comprimidos que incluyen comprimido de desintegración oral, cápsulas, pastillas, soluciones orales o jarabes, emulsiones orales, geles orales, películas orales, líquidos bucales, polvo, por ejemplo, para suspensión. Las formas de dosificación líquidas, tales como soluciones, emulsiones y jarabes, por ejemplo, para administración oral, son especialmente preferidas. Dichas formas de dosificación se pueden formular para administración una vez al día, o para múltiples administraciones diarias (por ejemplo, 2, 3 o 4 veces en administración diaria).

La forma de dosificación de fenfluramina empleada en los procedimientos de la presente invención se puede preparar mediante al combinar fenfluramina con uno o más diluyentes, vehículos, adyuvantes farmacéuticamente aceptables, y similares, en una manera conocida por aquellos expertos en la técnica de formulación farmacéutica.

En el tratamiento de la presente invención, la fenfluramina se emplea como monoterapia, es decir, que se emplea como el único agente terapéutico en aquellos tratamientos. En un aspecto de la divulgación (no incluido en las reivindicaciones), la fenfluramina se puede coadministrar simultánea, secuencial o por separado con uno o más agentes co-terapéuticos, tales como anticonvulsivos. Los agentes co-terapéuticos preferidos se pueden seleccionar de entre el grupo que consiste en carbamazepina, etosuximida, fosfenitoína, lamotrigina, levetiracetam, fenobarbital, progabida, topiramato, estiripentol, ácido valproico, valproato, verapamil, y benzodiazepinas, tales como clobazam, clonazepam, diazepam, loflazepato de etilo, lorazepam, midazolam. También se divulga el uso de una sal farmacéuticamente aceptable de un agente co-terapéutico. La fenfluramina se puede administrar en forma de base libre, o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, seleccionada del grupo que consiste en clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, maleato, sulfato, tartrato, acetato, citrato, tosilato, succinato, mesilato y besilato. Sales farmacéuticamente aceptables ilustrativas adicionales se pueden encontrar en Berge et al., J. Pharm Sci. (1977) 68(1): 1-19.

La fenfluramina para uso en los métodos de la presente invención se puede producir de acuerdo con cualquier proceso farmacéuticamente aceptable conocido por aquellos expertos en la técnica. Ejemplos de procesos para sintetizar la fenfluramina se proporcionan en los siguientes documentos: GB1413070, GB1413078 y EP441160.

La dosis de fenfluramina que se va a utilizar en un método de la presente divulgación se puede proporcionar en la forma de un kit, que incluye instrucciones para el uso de la dosis en uno o más de los métodos de la presente divulgación. En ciertos aspectos, el kit puede comprender adicionalmente una forma de dosificación que comprende uno o más agentes co-terapéuticos.

Un tratamiento de la presente invención se puede practicar en cualquier paciente apropiadamente diagnosticado. En una realización típica de la presente invención, el paciente tiene aproximadamente 18 años o menos, aproximadamente 16 o menos, aproximadamente 14 o menos, aproximadamente 12 o menos, aproximadamente 10 o menos, aproximadamente 8 o menos, aproximadamente 6 o menos o aproximadamente 4 o menos a aproximadamente 0 meses o más, alrededor de 1 mes o más, aproximadamente 2 meses o más, aproximadamente 4 meses o más, aproximadamente 6 meses o más o aproximadamente 1 año o más. Por lo tanto, el paciente diagnosticado tiene normalmente aproximadamente un mes de edad hasta aproximadamente 18 años de edad cuando son tratados.

La invención se ilustra adicionalmente en el siguiente Ejemplo Comparativo.

Ejemplo Comparativo 1

Se proporcionan a continuación los resultados de dos estudios fundamentales (llevados a cabo en Francia e Italia) que llevaron a la aprobación del estiripentol en la Unión Europea. En la primera tabla, se proporciona el número de sujetos que llegaron a estar libres de convulsión luego de coadministración de estiripentol y ya sea valproato o clobazam vs un placebo o dos meses. En la segunda tabla, se proporciona el número de sujetos que exhibió una reducción >50% en la cantidad de convulsiones después de la administración de estiripentol y ya sea valproato o clobazam vs un placebo o dos meses.

Tabla 1 Pacientes libres de convulsión (tratados con estiripentol y ya sea valproato o clobazam vs placebo)

	Pacientes libres de convulsión	
	Estiripentol	Placebo
STICLO-Francia	9/20 (45%)	0/16 (0%)
STICLO-Italia	3/11 (27%)	0/9 (0%)
Combinados	12/31 (38.7%)	0/25 (0%)

Tabla 2 - Respondedores - >50% de reducción en la cantidad de convulsiones (tratados con estiripentol y ya sea valproato o Clobazam vs Placebo)

	Respondedores	
	Estiripentol	Placebo
STICLO-Francia	15/21 (71.4%)	1/20 (5%)
STICLO-Italia	8/12 (66.7%)	1/11 (9.1%)
Combinados	23/33 (69.7%)	2/31 (6.5%)

5 La siguiente tabla proporciona resultados basados en los datos presentados en Ceulemans et al., Epilepsia (2012) 53(7): 1131-1139. A los pacientes se les administró una dosis diaria promedio de fenfluramina de 0.34 mg/kg/día durante entre 1 y 22 años.

10 Tabla 3 - Pacientes y respondedores libres de convulsiones (tratados con fenfluramina y valproato) (referencia)

Fenfluramina	
Pacientes libres de convulsiones	>50% de reducción en convulsiones
8/12 (66%)	9/12 (75%)

15 Como se puede ver a partir de los datos anteriores, el tratamiento con fenfluramina a largo plazo resulta ventajosamente en una condición libre de convulsiones en el 66.6% de los sujetos de prueba, en comparación con 38.7% para estiripentol.

Adicionalmente, el tratamiento con fenfluramina a largo plazo resultó ventajosamente en una reducción ligeramente mejorada en convulsiones (75%) en comparación con la reducción de convulsiones en pacientes tratados con estiripentol durante dos meses (69.7%).

20 Estos resultados confirman que la fenfluramina proporciona eliminación/reducción a largo plazo en convulsiones en un mayor grado que aquel observado con la administración a corto plazo de la terapia actualmente aprobada (en la UE), estiripentol.

25 Se lograron estos resultados, en la mayoría de casos, utilizando dosis significativamente menores de fenfluramina que las propuestas previamente en el tratamiento de diversas afecciones tipificados por convulsiones. Adicional y sorprendentemente, la fenfluramina reduce efectivamente la incidencia de todos los tipos de convulsiones y no sólo las convulsiones fotosensibles o autoinducidas.

30 Los sujetos tratados con fenfluramina se controlaron utilizando ecocardiografía por posibles defectos en las válvulas del corazón. No se identificaron clínicamente defectos relevantes.

La descripción anterior y los ejemplos están destinados a ser ilustrativos.

35

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación que comprende fenfluramina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para uso en el tratamiento de síndrome de Dravet,
- en la que la formulación es para administración oral, y
- en la que dicho tratamiento comprende administración de fenfluramina como una monoterapia, como el único agente terapéutico.
- 10 2. La formulación para uso de acuerdo con la Reivindicación 1, en la que el tratamiento comprende el tratamiento de un paciente diagnosticado con síndrome de Dravet, que exhibe una mutación en uno, algunos o todos los genes seleccionados del grupo que consiste de SCN1 A, SCN1 B, SCN2A, SCN3A, SCN9A, GABRG2, GABRD y PCDH19.
- 15 3. La formulación para uso de acuerdo con la Reivindicación 1 o Reivindicación 2, en la que la dosis de fenfluramina es menor de 0.5 mg/kg/día a 0.01 mg/kg/día.
4. La formulación para uso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1-3, en la que la formulación es una formulación líquida.