



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 324 354**

51 Int. Cl.:

A61P 1/04 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05107042 .3**

96 Fecha de presentación : **29.07.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1747800**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.01.2007**

54

Título: **Combinación terapéutica de itriglumida e inhibidores de la bomba de protones en el tratamiento de trastornos gastrointestinales y relacionados.**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.08.2009

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.08.2009

73

Titular/es: **ROTTAPHARM S.p.A.**
Galleria Unione 5
20122 Milano, IT

72

Inventor/es: **Rovati, Lucio Claudio;**
Caselli, Gianfranco;
D'Amato, Massimo Maria;
Giordani, Antonio y
Makovec, Francesco

74

Agente: **Justo Bailey, Mario de**

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

Combinación terapéutica de itriglumida e inhibidores de la bomba de protones en el tratamiento de trastornos gastrointestinales y relacionados.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a la combinación del antagonista del receptor de colecistoquinina-2 (CCK-2) itriglumida e inhibidores de la bomba de protones (IBP) para el tratamiento de pacientes que padecen trastornos gastrointestinales o relacionados.

Antecedentes de la invención

Los médicos han reconocido desde hace tiempo que las afecciones que afectan al tracto gastrointestinal (GI) superior normalmente producen dolor abdominal superior, incomodidad, llenado abdominal, hinchamiento, saciedad temprana, náuseas, vómitos, eructos, pirosis y regurgitación. Dichos síntomas normalmente son postprandiales y se producen solos o en combinación. En general, los síntomas GI superiores, incluyendo tanto de tipo dispeptico como de reflujo, afectan a más de 25% de los adultos en el mundo occidental y tienen un impacto importante negativo tanto en el estado funcional como en el sentido de bienestar individual (Tougas y col., *Am. J. Gastroenterol.* 1999; 94: 2845-2854). Los síntomas relacionados con los trastornos de la función del tracto gastrointestinal superior están entre los que presentan más habitualmente quejas en la práctica de la medicina primaria y la especialidad GI. Estos trastornos habitualmente incluyen, pero no se limitan a ERGE (enfermedad por reflujo gastroesofágico), ERGE con erosión, ERNE (enfermedad por reflujo no erosivo), DNU (dispepsia no ulcerosa), EUP (enfermedad de úlcera péptica), DF (dispepsia funcional), gastroparesis diabética, úlceras gastrointestinales, síndrome de Zollinger-Ellison e hiperplasia de células G antrales.

Los trastornos GI superiores normalmente se clasifican por la región anatómica, p. ej., los de origen esofágico y los de origen gastroduodenal, basándose en las pruebas epidemiológicas que señalan la existencia de grupos de síntomas específicos del sitio. Sin embargo, la continuidad anatómica del tracto GI y la función integrada en la digestión y absorción de nutrientes hace que la separación de grupos de síntomas por el sitio sea algo artificial. De hecho, el considerar que el diafragma es un límite anatómico para definir los trastornos GI superiores, p. ej., atribuyendo síntomas localizados por encima del diafragma tales como la pirosis al esófago, un órgano torácico, y los síntomas localizados por debajo del diafragma, tales como el dolor epigástrico y la incomodidad, al estómago, un órgano abdominal, no ha sido una construcción muy útil. Por ejemplo, la "pirosis" como el único síntoma o síntoma predominante para definir la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), tiene una sensibilidad muy baja (38%) a pesar de la alta especificidad (aproximadamente 90%) (Dent y col., *Gut.* 2004, 53 (May): Supp 4:1-24). Más que ocurrir solo como una manifestación de la ERGE, la pirosis está asociada con el dolor epigástrico en al menos dos tercios de los pacientes. Igualmente preocupante desde el punto de vista de definir los trastornos GI superiores por la localización de los síntomas, es la situación para la dispepsia. En un estudio danés, 500 pacientes con síntomas dispepticos (dolor o incomodidad en el epigastrio con o sin pirosis, regurgitación, náuseas, vómitos o hinchamiento) fueron remitidos por sus médicos generales para el reclutamiento en un estudio de comparación de estrategias de tratamiento (ensayo de H. Pylori y erradicación frente a endoscopia rápida) (Lassen y col., *Lancet* 2000, 356:455-460). Aunque el criterio principal de aceptación era el dolor epigástrico o incomodidad, que fue descrito por todos los pacientes, 32% tenían pirosis y/o regurgitación como síntomas predominantes, que eran casi tantos como pacientes tenían dolor epigástrico predominante (37%). (Véase Lassen y col.). Por lo tanto, los datos disponibles indican que existe un solapamiento de síntomas significativo en los trastornos esofágicos y gástricos; los pacientes con ERGE tienen síntomas dispepticos y los pacientes dispepticos tienen pirosis y/o regurgitación.

Dado, por una parte, el solapamiento de los síntomas descrito antes en pacientes con trastornos GI superiores y por otra parte la multiplicidad de mecanismos subyacentes de los trastornos GI superiores, es muy poco probable que una intervención farmacológica dirigida a una sola clase de producto químico represente una estrategia eficaz para tratar trastornos GI superiores.

Puesto que el objetivo para el tratamiento de pacientes con trastornos GI superiores se dirige a proporcionar el alivio de síntomas, mejorar la calidad de vida y curar cualquier lesión macroscópica, los síntomas dispepticos asociados con los trastornos GI superiores, si están presentes, representan, por lo tanto, un área no satisfecha, porque no hay un tratamiento aprobado para los síntomas dispepticos en los pacientes. Además, aunque hay pruebas convincentes de la eficacia de la terapia de supresión de ácido en pacientes con pirosis y/o regurgitación sintomática debido a la ERGE, no hay pruebas convincentes de la eficacia de la terapia de supresión de ácido para los síntomas dispepticos asociados con ERGE. Realmente, una observación frecuente es que la mayoría de los pacientes tratados con un IBP para los síntomas de la ERGE se quedan con síntomas dispepticos residuales y el tratamiento con terapia estándar de IBP para los síntomas dispepticos raramente muestra más de 10% de eficacia superior de los IBP frente al placebo.

Además, todavía se pueden identificar algunas áreas en las que el tratamiento de pacientes con ERGE se podría refinar o mejorar más (Vakil N., *Aliment Pharmacol. Ther.* 2004; 19: 1041-1049), que incluyen: la falta de control completo de los síntomas, ya que 75% de los pacientes continúan experimentando pirosis con frecuencia (Crawley JA, Schmitt CM., *J. Clin. Outcomes Management* 2000; 7: 29-34); la variabilidad en la inhibición de la secreción gástrica ácida (Chiverton SG., *Aliment Pharmacol. Ther.* 1992; 6: 103-111); control eficaz de 24 h del pH intragástrico

(Hatelbakk JG y col., *Aliment Pharmacol. Ther.* 1998; 12: 1235-1240; Katz PO y col., *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000; 14: 709-714); el inicio de la acción, como todos los IBP actualmente disponibles, puede tardar 3-5 días para alcanzar la inhibición de ácido máxima con dosis terapéuticas (Tytgat GN., *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001; 13 (Suppl. 1): S29-S33).

En particular, el inicio lento de la acción es una limitación intrínseca de todos los IBP que existen usados como monoterapia en la ERGE, ya que está estrictamente ligado a la farmacocinética y al modo de acción de todos los IBP. Después de la absorción y distribución, los IBP dado su pK_a , se acumulan en el espacio ácido del canalículo de la célula parietal secretora, donde se transforman en la sulfenamida activa que forma enlaces irreversibles, covalentes y no competitivos con las cisteínas clave de la H^+ , K^+ -APTasa (Sachs G. y col., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1995; 35: 277-305). Debido a la naturaleza irreversible de esta unión, sólo se alcanza una inhibición en estado de equilibrio después de 3 ó 4 días de tratamiento. Esto se puede atribuir a su semivida muy corta en combinación con una activación de alrededor de 75% de las bombas y el constante cambio de dirección de la bomba frente a la inhibición covalente de la bomba (Sachs G., *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2001; 13 (Suppl. 1): S35-S41).

Se pueden usar diferentes estrategias para superar el inicio de acción lento de todos los IBP que existen y posiblemente el escaso efecto en los síntomas dispépticos.

Por ejemplo, se han desarrollado nuevos fármacos, tales como la nueva clase de bloqueadores de ácido competitivos con K^+ (P-CAB) que pueden ofrecer un inicio de la acción más rápido, puesto que estos fármacos se unen iónicamente a la bomba de protones en o cerca del sitio de unión del potasio de una forma competitiva con el K^+ , bloqueando así la secreción ácida por un mecanismo directo y reversible (Pope A.J., Sachs G., *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2002; 16: 835-849; Wurts W, Hartmann M. Yale, *J. Biol. Med.* 1996; 69: 233-243).

Un procedimiento alternativo se puede representar por la combinación de un IBP con un fármaco antisecretor que actúa con un mecanismo de acción diferente, por ejemplo, en los receptores implicados en la regulación de la secreción de ácido gástrico, como antagonistas del receptor de H_2 o CCK-2 (antes "gastrina"). Estos antagonistas aunque no son tan eficaces como los IBP en la inhibición del ácido gástrico, actúan más rápido que los IBP, puesto que son antagonistas reversibles, y por lo tanto se pueden usar combinados con IBP para lograr el objetivo de alcanzar rápidamente y después mantener la inhibición adecuada de la secreción de ácido gástrico, y así con un alivio de los síntomas más rápido y más completo.

Tiene un interés particular la combinación de IBP con antagonistas del receptor de CCK-2, que puede ofrecer una ventaja única entre todos los fármacos antisecretorios puesto que, debido a su modo de acción, además de las propiedades antisecretoras, también pueden contrarrestar las consecuencias inevitables de la hipergastrinemia que acompaña inevitablemente a la reducción de secreción de ácido intragástrico, independientemente del medio usado para lograrlo, ya que la menor acidez conduce inevitablemente a la mayor liberación de gastrina por las células G antrales (Maton PN., *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 965-975). Además, los antagonistas del receptor CCK-2 pueden ser capaces de bloquear los efectos de la colecistoquinina (CCK) y/o gastrina (véase a continuación).

La CCK pertenece al grupo de sustancias conocidas como péptidos cerebro-intestinales y funciona como un neuro péptido y como una hormona intestinal. (Noble y col., *Pharmacol. Rev.* 1999, 51(4):745-781; Crawley y col., *Peptides* 1994, 15(4):731-755). Ahora es evidente que al menos dos receptores diferentes, en particular los receptores CCK-1 (antes CCKA o tipo alimentario) y CCK-2 (antes CCKB o tipo cerebral), median acciones biológicas de la CCK. (Noble y col., *Pharmacol. Rev.*, 1999, 51(4):745-781; Woodruff y Hughes, *Ann. Rev. Pharmacol.* 1991, 31:469-501).

La CCK es segregada principalmente en respuesta a las comidas y tiene una función bien reconocida en la regulación de la contracción de la vesícula biliar y la secreción de enzimas pancreáticas. A lo largo de la última década, han surgido pruebas considerables para apoyar el concepto de que la CCK tiene una función igualmente importante en la regulación de las funciones motora y sensorial a diferentes niveles del tracto GI superior humano. Específicamente, el péptido nativo retrasa el vaciado gástrico, modula la función sensorial gástrica (en especial en respuesta a la grasa), aumenta la velocidad de las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (RTEEI), inducidas por la comida y afecta al tránsito del intestino delgado y colónico.

La gastrina está estrechamente relacionada con la CCK y es secretada por células G localizadas en la mucosa antral gástrica y el intestino delgado superior. La gastrina ejerce tres efectos gastrointestinales principales: estimulación de la secreción ácida directamente de las células parietales; estimulación de la producción de ácido por la liberación aumentada de histamina de las células de tipo enterocromafines (ECL) y estimulación de la liberación de somatostatina (Schubert y col., *Yale J. Biol. Med.*, 1992; 65: 553-60). Además, la gastrina tiene un efecto trófico en la mucosa gástrica y estimula el crecimiento de las células malignas sensibles a la gastrina (Rehfeld *et al.*, *Adv. Cancer Res.* 1994, 63: 295-347).

Los receptores de CCK/gastrina se han clasificado basándose en su localización anatómica. El subtipo CCK_1 se ha encontrado en la vesícula biliar, páncreas e intestino. El subtipo CCK_2 se ha encontrado en regiones discretas del cerebro tales como la corteza cerebral, hipocampo, núcleo accumbens, caudado, putamen y tálamo. Ahora muchas pruebas indican que los receptores CCK_1 también están presentes en el cerebro y a la inversa, que los receptores CCK_2 también están presentes en la periferia, principalmente en el estómago. Además, ambos receptores son expresados en el esfínter esofágico inferior (EEI) humano (Gonzales y col., *Neurogastroenterol. Mot.* 2000; 12, 539-546).

La gastrina es liberada en respuesta al alimento o en respuesta a la neutralización del pH del estómago (Walsh, *Gastrointestinal Hormones in Physiology of the Gastrointestinal Tract*, Johnos L.R. (Ed.), Raven Press: New York, 1987, 181-259). El aumento de los niveles en el plasma de gastrina en la circulación estimula la proliferación de células de la mucosa oxíntica, en particular las células parietales y ECL (Enochs y col., *Am. J. Physiol.* 1977, 223: E223).

Se han descrito niveles elevados de gastrina en ayunas y postprandiales en varias enfermedades tales como la úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastrinomas e hiperplasia de células G (Modlin y col., *Gastroenterology*, 1996, 111:783-810). Además, la infección crónica con *Helicobacter pylori* está asociada con la mayor secreción de ácido gástrico basal y estimulada por gastrina (McGowan y col., *Gastroenterology* 1996, 110: 926-938).

Por lo tanto, los antagonistas del receptor de CCK2 pueden tener potencial terapéutico como fármacos antisecretores, en la enfermedad de úlcera péptica, así como en todas aquellas afecciones patológicas caracterizadas por una hipertrofia de la mucosa gástrica.

La itiglumida (número de código CR 2945), ácido β -[2[(2-(8-azaspiro[4.5]dec-8-ilcarbonil)4,6-dimetil-fenil)amino]-2-oxoetil]-(R)-1-naftalenopropanoico es un nuevo antagonista del receptor CCK₂ no peptídico, desarrollado por Rottapharm, antes Rotta Research Laboratorium. El perfil farmacológico del compuesto se caracteriza por una alta potencia, selectividad y perfil toxicológico favorable (Makovec y col., *Eur. J. Pharmacol.*, 1999, 369: 81-90).

Sin embargo, la combinación de un IBP y la itiglumida no se ha descrito para un tratamiento de trastornos gastrointestinales, incluso aunque se han descrito en la bibliografía algunas composiciones farmacéuticas que comprenden antagonistas de CCK-B y un inhibidores de la bomba de protones para controlar la secreción de ácido gástrico en trastornos gastrointestinales (Véanse los documentos WO 04/098610, WO 04/101533, WO 04/098609, WO 03/041714, WO 01/90078, WO 01/85724, WO 01/85723, WO 01/85704, WO 01/85167, y WO 93/12817).

Resumen de la invención

La materia objeto de la invención está definida por las reivindicaciones adjuntas. En particular, el IBP de la invención como se reivindica, está limitado por su definición en la página 11, párrafo 2 del presente documento.

En una realización, la invención se refiere al tratamiento de trastornos gastrointestinales por administración a un paciente de una primera cantidad de itiglumida y una segunda cantidad de un inhibidor de la bomba de protones (IBP). Los sujetos que se tratan padecen ERGE (enfermedad por reflujo gastroesofágico), ERGE con erosión, ERNE (enfermedad por reflujo no erosivo), DNU (dispepsia no ulcerosa), EUP (enfermedad por úlcera péptica), DF (dispepsia funcional), gastroparesis diabética, pirosis nocturna, pirosis, hinchamiento, úlceras gastrointestinales, síndrome de Zollinger-Ellison e hiperplasia de células G antrales.

En otra realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos gastrointestinales, que comprende (i) itiglumida, (ii) un inhibidor de la bomba de protones (IBP) y (iii) un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, en la que la itiglumida y el IBP están presentes con dosificaciones terapéuticamente eficaces para proporcionar un efecto de alivio rápido y sostenido.

Descripción detallada de la invención

Como se ha especificado antes, la presente invención se refiere a una nueva combinación de fármacos de itiglumida y un inhibidor de la bomba de protones para el tratamiento y prevención de trastornos gastrointestinales. Preferiblemente, el antagonista del receptor de CCK-2 itiglumida y el inhibidor de la bomba de protones se administran con una dosificación terapéuticamente eficaz que, cuando se combinan proporcionan un efecto beneficioso rápido y sostenido.

Definiciones

La itiglumida puede formar sales y solvatos que también están dentro del alcance de esta invención. Se entiende que la referencia a la itiglumida incluye también su mezcla de racemato así como sales y solvatos de los mismos, salvo que se indique lo contrario.

El término “combinación” aplicado a principios activos se usa en el presente documento para definir una sola composición farmacéutica (formulación) que comprende ambos fármacos de la invención (es decir, el antagonista del receptor de CCK-2 itiglumida y un inhibidor de la bomba de protones) o dos composiciones farmacéuticas separadas (formulaciones), que comprenden cada una un solo fármaco de la invención (es decir, el antagonista del receptor de CCK-2 itiglumida o un inhibidor de la bomba de protones), para administrarse de forma conjunta.

Dentro del significado de la presente invención, la expresión “administración conjunta” se usa para referirse a la administración del antagonista del receptor de CCK-2 itiglumida y el inhibidor de la bomba de protones simultáneamente en una composición, o simultáneamente en diferentes composiciones o de forma secuencial. Sin embargo, para que la administración secuencial se considere “conjunta” la itiglumida y el inhibidor de la bomba de protones deben administrarse separados por un intervalo de tiempo que permita todavía obtener el inicio de la acción rápida así como una buena eficacia a largo plazo para el tratamiento de trastornos gastrointestinales. Por ejemplo, el antagonista del

receptor de CCK-2 y el inhibidor de la bomba de protones deben administrarse el mismo día (p. ej., cada uno una o dos veces al día), preferiblemente cada uno en una hora, y más preferiblemente simultáneamente.

El término “tratar” se usa en el presente documento para significar mitigar, aliviar, retrasar o prevenir al menos un síntoma de una enfermedad en un sujeto. Por ejemplo, en relación con un trastorno gastrointestinal, el término “tratar” puede significar mitigar o aliviar al menos un síntoma seleccionado del grupo que consiste en una mayor tensión de la pared de un intestino, mayor presión intravenosa, calambres, colitis, retortijones, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos, urgencia para defecar, tenesmo, hematoquecia, etc. En el significado de la presente invención, el término “tratar” también indica parar, retrasar el inicio (es decir, el periodo antes de la manifestación clínica de una enfermedad) y/o reducir el riesgo de desarrollar o empeorar una enfermedad.

Por ejemplo, como se describe en el presente documento, una administración profiláctica de itiglumida combinada con un inhibidor de la bomba de protones puede proteger a un sujeto receptor con riesgo de desarrollar un trastorno gastrointestinal. Igualmente, de acuerdo con la presente invención, una administración terapéutica de itiglumida conjuntamente con un inhibidor de la bomba de protones puede conducir a una ralentización del desarrollo de síntomas clínicos o incluso a la regresión de los síntomas.

Dentro del significado de la presente invención, la expresión “inhibidor de la bomba de protones” se usa para referirse a compuestos que pueden suprimir la función del sistema enzimático de la adenosina trifosfatasa de hidrógeno-potasio para reducir la liberación de ácido en el estómago e intestinos. Estos inhibidores de la bomba de protones son omeprazol, lansoprazol, esomeprazol, pantoprazol y rabeprazol y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

El antagonista del receptor CCK-2 de la presente invención es la itiglumida, número de código CR 2945, es decir ácido β -[2[(2-(8-azaspiro[4.5]dec-8-ilcarbonyl)4,6-dimetil-fenil)amino]-2-oxoetil]-(R)-1-naftalenopropanoico. Este compuesto, su racemato y procedimientos para su preparación se describen en los documentos WO 98/00404 y WO 97/02248, respectivamente.

Se pueden usar diferentes sales e isómeros (enantiómeros) de la itiglumida. La naturaleza de la sal o isómero no es crítica, con la condición de que no sea tóxica y no interfiera sustancialmente con la actividad farmacológica deseada.

El término “sales” incluye sales de bases libres.

Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos o alcalinotérreos o aminas orgánicas. Los ejemplos de metales usados como cationes son sodio, potasio, magnesio, calcio y similares. Los ejemplos de aminas adecuadas son N,N'-dibenciletilendiamina, colina, dietanolamina, dicitlohexilamina, etilendiamina y N-metilglucamina.

Como se usa en el presente documento, la expresión “terapéuticamente eficaz” aplicado a la dosis o cantidad se refiere a aquella cantidad de un compuesto o composición farmacéutica que es suficiente para dar como resultado una actividad deseada tras la administración a un mamífero que lo necesite. Más específicamente, la expresión “terapéuticamente eficaz” se refiere a aquella cantidad de un compuesto o composición farmacéutica que es suficiente para reducir o eliminar al menos un síntoma de un trastorno gastrointestinal.

La frase “farmacéuticamente aceptable”, usada en conexión con composiciones de la invención, se refiere a entidades moleculares y otros ingredientes de dichas composiciones que son fisiológicamente tolerables y normalmente no producen reacciones adversas cuando se administran a un mamífero (p. ej., un ser humano). Preferiblemente, como se usa en el presente documento, la expresión “farmacéuticamente aceptable” significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o listado en la farmacopea de EE.UU. u otra farmacopea generalmente reconocida para usar en mamíferos, y más en particular en seres humanos.

El término “vehículo” aplicado a composiciones farmacéuticas de la invención se refiere a un diluyente, excipiente o vehículo con el que se administra un compuesto activo (p. ej., y/o). Dichos vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua, soluciones salinas, soluciones acuosas de dextrosa, soluciones acuosas de glicerol y aceites, incluyendo los de origen del petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Los excipientes farmacéuticos adecuados también incluyen agentes aglutinantes (p. ej., almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (p. ej., lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol y otros azúcares reductores y no reductores, celulosa microcristalina, sulfato cálcico o hidrógeno-fosfato cálcico); lubricantes (p. ej., estearato magnésico, talco o sílice, ácido esteárico, estearil-fumarato sódico, behenato de glicerilo, estearato cálcico y similares); disgregantes (p. ej., almidón de patata o almidón-glicolato sódico); o agentes humectantes (p. ej., lauril-sulfato sódico), agentes colorantes y de sabor, gelatina, edulcorantes, gomas naturales y sintéticas (tales como goma arábiga, tragacanto o alginatos), sales tampón, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, vehículos inertes (p. ej., etanol, glicerol, agua), agentes de suspensión (p. ej., jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas hidrogenadas comestibles), agentes emulsionantes (p. ej., lecitina o goma arábiga), vehículos no acuosos (p. ej., aceite de almendra, ésteres aceitosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados), conservantes (p. ej., p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico), y similares. Para otros ejemplos véase “Remington's Pharmaceutical Sciences” de E.W. Martin, 18ª edición.

ES 2 324 354 T3

El término “sujeto” como se usa en el presente documento se refiere a un mamífero (p. ej., roedor tal como ratón o rata). En particular, el término se refiere a seres humanos.

Los agentes activos de la presente invención se pueden administrar por vía oral, tópica, parenteral o mucosa (p. ej., bucal o rectal) en formulaciones de unidad de dosificación que contienen vehículos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Normalmente es conveniente usar la vía oral. Los agentes activos se pueden administrar por vía oral en forma de una cápsula o un comprimido (véase, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack 5 Publishing Co., Easton, PA). Los medicamentos administrados por vía oral se pueden administrar en forma de una formulación o dispositivo de liberación modificada, incluyendo sistemas de difusión controlada, dispositivos osmóticos, disoluciones controladas con matrices y/o matrices erosionables/degradables.

Para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes, disgregantes, agentes colorantes y de sabor, gelatina, edulcorantes, gomas naturales y sintéticas, sales tampón, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y ceras.

Debido al hecho de que los inhibidores de la bomba de protones son sensibles al pH del entorno, es necesario administrarlos en una forma que los proteja de la degradación en el estómago para permitir que pasen al intestino delgado, el sitio de su absorción. Al contrario, la itriglumida no necesita dicha protección.

Para la administración oral en forma líquida, los componentes del fármaco se pueden combinar con vehículos inertes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos y conservantes. También se pueden añadir agentes estabilizantes tales como antioxidantes (p. ej., BHA, BHT, galato de propilo, ascorbato sódico y ácido cítrico) para estabilizar las formas de dosificación.

Para las preparaciones líquidas la administración oral puede adoptar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes, emulsiones o suspensiones, o se pueden presentar en forma de un producto seco para reconstituir con agua y otro vehículo adecuado antes de usar. Las preparaciones para la administración oral se pueden formular de forma adecuada para dar liberación controlada o retardada del compuesto activo.

Los fármacos activos también se pueden administrar en forma de sistemas de liberación de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas, como es bien sabido.

Los fármacos activos también se pueden acoplar con polímeros solubles como vehículos de fármacos dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, poli(hidroxipropil-metacrilamida-fenol), poli(hidroxietil-aspartamida-fenol) o poli(óxido de etileno)-polilisina sustituido con restos palmitoilo.

Además, el fármaco activo se puede acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), copolímeros de poli(ácido láctico) y poli(ácido glicólico), poliepsiloncaprolactona, poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de hidrogeles de bloques reticulados o anfipáticos.

Las formulaciones de la invención se pueden suministrar por vía parenteral, es decir, por administración intravenosa (i.v.), subcutánea (s.c.), intramuscular (i.m.), subdérmica (s.d.) o intradérmica (i.d.), por inyección directa, por ejemplo, por inyección de bolo o infusión continua. Las formulaciones para la inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, p. ej., en ampollas o en envases multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tener formas tales como excipientes, suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el principio activo puede estar en forma de polvo para reconstituir con un vehículo adecuado, p. ej., agua estéril sin pirógenos, antes de usar.

Las composiciones de la presente invención también se pueden formular para la administración rectal, p. ej., como supositorios o enemas de retención (p. ej., que contienen bases de supositorio convencionales, tales como manteca de cacao y otros glicéridos).

Como se describe en el presente documento, un inhibidor de la bomba de protones y el antagonista del receptor CCK-2 itriglumida se pueden mezclar con excipientes que son farmacéuticamente aceptables y compatibles con los principios activos. Además, si se desea, las preparaciones también pueden incluir cantidades minoritarias de sustancias auxiliares tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes de tamponamiento del pH y/o agentes que potencian la eficacia de la composición farmacéutica.

Aunque los agentes activos de la presente invención se pueden administrar en dosis divididas, por ejemplo, dos o tres veces al día, se prefiere una sola dosis diaria de cada uno, siendo lo más preferido una sola dosis diaria de ambos agentes en una composición o en dos composiciones separadas administradas simultáneamente.

La presente invención también abarca un procedimiento para preparar composiciones farmacéuticas, que comprenden combinar el antagonista del receptor CCK-2 itiglumida y un inhibidor de la bomba de protones con un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 Las cantidades específicas preferidas del inhibidor de la bomba de protones que se pueden usar en cantidades de dosificación unitaria de la invención incluyen, por ejemplo, 10 a 40 mg para el IBP. Las cantidades específicas preferidas de itiglumida que se pueden usar en cantidades de dosificación unitaria de la invención incluyen, por ejemplo, 100 mg - 600 mg.

10 La invención también proporciona un paquete o kit farmacéutico que comprende uno o más envases que contienen uno o más ingredientes de las formulaciones de la invención. En una realización relacionada, la presente invención proporciona un kit para preparar las composiciones farmacéuticas de la invención, y dicho kit comprende el antagonista del receptor CCK-2 itiglumida en un primer envase, y un inhibidor de la bomba de protones en un segundo envase, y opcionalmente instrucciones para mezclar los dos fármacos y/o para administrar las composiciones. Cada envase del
15 kit también puede incluir opcionalmente uno o más vehículos y/o excipientes y/o sustancias auxiliares fisiológicamente aceptables. Asociado con dicho o dichos envases puede haber una notificación en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regule la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos o biológicos, cuya notificación refleje la aprobación por la agencia de la fabricación, uso o venta para la administración humana.

20 Si se desea, la composición puede presentarse en un paquete o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contiene el principio activo. El paquete puede contener, por ejemplo, una hoja metálica o de plástico, tal como un envase blíster. El paquete o dispositivo dispensador puede estar acompañado por instrucciones para la administración. Las composiciones de la invención formuladas en un vehículo farmacéutico compatible también se pueden preparar, poner en un envase adecuado y etiquetar para el tratamiento de una afección
25 indicada.

Las composiciones de la invención se pueden administrar en una formulación de liberación modificada. Las formas de dosificación de liberación modificada proporcionan un medio para mejorar la observancia del paciente y para asegurar una terapia eficaz y segura reduciendo la incidencia de reacciones adversas del fármaco. Comparado con las
30 formas de dosificación de liberación inmediata, las formas de dosificación de liberación modificada se pueden usar para prolongar la acción farmacológica después de la administración y para reducir la variabilidad de la concentración en el plasma de un fármaco a lo largo de todo el intervalo de dosificación, eliminando o reduciendo así los picos agudos.

35 La mayoría de las formas de dosificación de liberación modificada comprenden un núcleo recubierto con o que contiene un fármaco. El núcleo se recubre entonces con un polímero modificador de la liberación en el que se dispersa el fármaco. El polímero modificador de la liberación se desintegra gradualmente liberando el fármaco a lo largo del tiempo. Así, la capa más externa de la composición ralentiza de forma eficaz y regula así la difusión del fármaco a través de la capa de recubrimiento cuando la composición es expuesta a un entorno acuoso, es decir, el tracto
40 gastrointestinal. La velocidad neta de difusión del fármaco depende principalmente de la capacidad del fluido gástrico para penetrar la capa de recubrimiento o matriz y de la solubilidad del propio fármaco.

De acuerdo con la presente invención, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se administran a un paciente con dosis terapéuticamente eficaces, preferiblemente con toxicidad mínima. Preferiblemente,
45 el inhibidor de la bomba de protones y el antagonista del receptor CCK-2 itiglumida se usan cada uno con una dosificación que, cuando se combinan, proporcionan un efecto potenciado, más preferiblemente un efecto que no se observa tras la administración de cada agente solo.

La eficacia de la itiglumida, el IBP y su combinación se determinó en estudios preclínicos usando modelos con
50 animales pequeños (p. ej. ratas) en los que se había encontrado que tanto la itiglumida como el inhibidor de la bomba de protones eran terapéuticamente eficaces y en los que estos fármacos se pueden administrar por la misma vía propuesta para los ensayos clínicos humanos.

Para cualquier composición farmacéutica usada de acuerdo con la invención, la dosis terapéuticamente eficaz se
55 puede calcular inicialmente a partir de modelos animales para alcanzar un intervalo de concentración en la circulación en el plasma que incluye la CI50 (es decir, la concentración del compuesto de ensayo que logra la mitad de la inhibición máxima). Después, las curvas de dosis-respuesta obtenidas de los sistemas animales se usan para determinar las dosis de ensayo para los estudios clínicos iniciales en seres humanos. En las determinaciones de seguridad para cada composición, la dosis y frecuencia de administración deben cumplir o sobrepasar las previstas para usar en el ensayo
60 clínico.

Como se describe en el presente documento, la dosis del antagonista del receptor CCK-2 itiglumida en las composiciones de la presente invención, se determina para asegurar que la dosis administrada de forma continua o intermitente no supera una cantidad determinada después de consideración de los resultados en los animales de ensayo y
65 las condiciones individuales de un paciente. Una dosis específica varía naturalmente (y finalmente se decide de acuerdo con el criterio del médico y las circunstancias de cada paciente) dependiendo del procedimiento de dosificación, las condiciones de un paciente o un animal sujeto tales como edad, peso corporal, sexo, sensibilidad, alimentación, periodo de dosificación, fármacos usados en combinación, gravedad de la enfermedad, etc. Como se describe en el

presente documento, una dosis adecuada de itriglumida en general está en el intervalo de 2 a 10 mg por kg de peso corporal/día.

La toxicidad y la eficacia terapéutica de las composiciones de la invención se pueden determinar por procedimientos farmacéuticos estándar en animales experimentales, p. ej., determinando la DL50 (la dosis letal para 50% de la población) y la DE50 (la dosis terapéuticamente eficaz en 50% de la población). La relación de dosis entre los efectos terapéuticos y tóxicos es el índice terapéutico y se puede expresar como la relación DE50/DL50. Se prefieren las composiciones que presentan índices terapéuticos altos.

Los datos obtenidos de estudios animales se pueden usar para formular un intervalo de dosis para uso en seres humanos. Las dosis de los derivados usados en seres humanos están preferiblemente en un intervalo de concentraciones en la circulación que incluyen la DE50 con poca o sin toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación usada y la vía de administración usada.

La combinación de fármacos de la invención no es sólo muy eficaz con dosis relativamente bajas si no que también tiene baja toxicidad y produce pocos efectos secundarios.

Estudios preclínicos

Se ha estudiado el tratamiento de combinación de itriglumida con omeprazol, tomado como el IBP representativo, en comparación con la monoterapia para los mismos fármacos en dos modelos de esofagitis aguda y crónica en ratas, que mimetizan las afecciones de esofagitis por reflujo humano.

Efecto en la esofagitis aguda por reflujo en ratas

Se dejaron en ayunas ratas macho de 175-200 g de peso corporal, durante 24 horas antes del experimento. Se permitió el acceso a agua a voluntad. Con anestesia de éter, se hizo una incisión a la largo de la línea media del abdomen y se ligaron simultáneamente el píloro y el fondo del rumen (región de transición entre el estómago anterior y el cuerpo). Por consiguiente, se disminuyó mucho la capacidad total del estómago para mantener el jugo gástrico, dando como resultado el reflujo de jugo gástrico en el esófago. Después de ligar el píloro y el fondo de rumen, se dieron los compuestos de ensayo por vía intraduodenal (5 ml/kg), y se cerró el abdomen mediante suturado. Después de 3 horas, las ratas se sacrificaron por sobredosis de éter y se extirpó la parte gastroesofágica. La lesión en el esófago torácico se puntuó macroscópicamente, usando un índice de lesión de acuerdo con el siguiente criterio: sin lesión como 0; edema como 1; enrojecimiento como 2; la longitud de la zona hemorrágica < 20 mm como 3; la longitud de la zona hemorrágica de 20-30 mm como 4; la longitud de la zona hemorrágica de 30-40 mm como 5; la longitud de la zona hemorrágica > 40 mm o perforación como 6.

Las dosis de los compuestos ensayados que redujeron 50% las lesiones del esófago (DE₅₀) se calcularon a partir de la recta de regresión de dosis-respuesta.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 324 354 T3

Los resultados así obtenidos se dan en la Tabla 1.

TABLA 1

5 *Efectos protectores de la itriglumida, omeprazol y tratamiento con la combinación en la esofagitis por reflujo agudo en ratas con píloro ligado*

10	Grupo de tratamiento	Dosis (mg/kg)	Puntuación media de las lesiones	% Efecto frente a control	DE50
15	Control	Sol. salina	5,1	-	-
20	Itriglumida	2,5	5,2	0	9,1 mg/kg
		5,0	3,7	27,5	
		10	2,5	51,0	
		20	0,9	82,3	
25	Control	Sol. salina	5,8	-	-
30	Omeprazol	0,1	5,6	3,4	4,9 mg/kg
		0,3	5,8	0	
		1,0	4,8	17,2	
		3,0	2,7	53,4	
35	Control	Sol. salina	5,6	-	
40	Itriglumida +	2,5+0,3	4,8	14,3	(Itriglumida + Omeprazol 0,3 mg/kg) = 5,3 mg/kg
		2,5+1,0	4,0	28,6	
45	Omeprazol	5,0+0,3	2,5	55,4	(Itriglumida + Omeprazol 1,0 mg/kg) = 3,6 mg/kg
		5,0+1,0	1,4	75,0	
	"				
	"	10+0,3	1,5	73,2	
50	"	10+1,0	0,3	94,6	

Los efectos protectores calculados de la itriglumida y el omeprazol administrados por separado eran 9,1 mg/kg y 4,9 mg/kg, respectivamente.

60 El tratamiento de combinación de dos compuestos produjo un aumento del efecto protector. La DE50 calculada para el tratamiento de combinación era 5,3 mg/kg para itriglumida más omeprazol (0,3 mg/kg) y 3,6 mg/kg para itriglumida más omeprazol (1 mg/kg), respectivamente.

65 En promedio el tratamiento de combinación produjo un aumento sinérgico de la eficacia para ambos fármacos examinados. Por ejemplo, como se describe en el presente documento, el tratamiento de combinación de 5 mg/kg de itriglumida más 1 mg/kg de omeprazol produjo un efecto protector de 75% frente a 45% esperado, siendo este último la suma de los resultados obtenidos con el tratamiento equivalente con los fármacos separados, es decir 27,5 y 17,2% de efecto protector, respectivamente.

ES 2 324 354 T3

Efecto en la esofagitis crónica por reflujo ácido en la rata

El procedimiento era según Omura N., y col. (*Scand. J. gastroenterol.* 1999; 34:948-953) con ligeras modificaciones.

Ratas macho Wistar de 10 semanas de edad, se mantuvieron en una habitación para animales controlada 1 semana antes de usar y se alimentaron con dieta estándar. Un día antes del experimento, se privó a las ratas de alimento pero se les permitió acceso libre al agua.

Cirugía

Este modelo consiste en la obstrucción de la salida gástrica obtenida por ligadura del estómago anterior y estenosis pilórica. Las ratas se operaron con anestesia con aire/halotano; después de abrir el abdomen con una incisión media, se ligó la región de transición entre el estómago anterior y la parte glandular y después el estómago anterior se bloqueó con otras dos ligaduras. Las estenosis pilóricas se obtuvieron plegando el duodeno cerca del píloro con un trozo (aproximadamente 2 mm) de un catéter (3,5 mm de diámetro interno como un anillo. El anillo se cerró por cauterización térmica y se fijó al píloro con un hilo de nailon. El abdomen se cerró por suturado.

Después de la operación, se privó a las ratas (10 animales por grupo) de alimento durante 48 h, pero tenían acceso libre al agua.

Eficacia del fármaco

Los fármacos se administraron una vez al día, empezando el día cero, por inyección subcutánea. Durante el experimento se registraron el peso corporal del experimento así como la mortalidad.

Los animales se sacrificaron 15 días después por sobredosis de inhalación de éter. Se abrió el abdomen y se extirpó el esófago y se puso en una placa de corcho. Se evaluaron la presencia y la extensión de los sitios de esofagitis por observación macroscópica (mm de longitud x mm de ancho). Los datos se expresaron como mm² del área de esofagitis (área media del grupo).

Los resultados se muestran en la Tabla 2.

TABLA 2

Efectos protectores de itriglumida, omeprazol y tratamiento de combinación en un modelo crónico de esofagitis por reflujo en ratas

Grupo de tratamiento	Dosis (mg/kg)	Tasa de supervivencia (%)	Aparición de esofagitis	Tamaño medio total de úlceras (mm ²)	% protección frente a control	DE ₅₀ (mg/kg)
Control	-	80	8/8	57	-	-
Itriglumida	10	90	4/9	33	42,1	-
Omeprazol	0,5	80	6/8	47	17,5	2,2
"	1	90	6/9	41	28,0	
"	2	90	3/9	29	49,1	
Itriglumida (10 mg/kg) + Omeprazol	0,5	90	2/9	16	71,9	0,16
"	1	100	1/10	6	89,5	
"	2	100	0/10	0	100	

El tratamiento de combinación de la itiglumida con un IBP puede ofrecer muchas ventajas.

La itiglumida tiene un inicio de la acción rápido al bloquear el receptor de gastrina y reducir la secreción de ácido. Al contrario, los IBP son metabolizados en las células parietales gástricas para dar los metabolitos de sulfenimida activos que inactivan el grupo sulfidrilo de la bomba de protones, bloqueando así la secreción de ion hidrógeno. Este procedimiento requiere algún tiempo y los IBP pueden tardar 3-5 días en alcanzar la eficacia máxima de inhibición de la secreción de ácido gástrico y de 5 a 8 días para inducir una resolución completa y sostenida de la pirosis (Richter J.E., y col., 2001: 96: 656-665).

Por lo tanto, mediante la combinación de itiglumida con IBP, se puede obtener un inicio de la acción rápido, así como una buena eficacia a largo plazo. Además, el efecto de aumento de pH gástrico producido por la itiglumida puede aumentar la absorción de los IBP lábiles frente a ácidos, permitiendo que los fármacos lleguen a la región del intestino delgado superior en una forma sin ionizar absorbible e intacta. Esta especulación puede explicar el efecto sinérgico presentado por el tratamiento de combinación en experimentos de esofagitis tanto aguda como crónica mostrados previamente.

De hecho, los resultados mostrados en las Tablas 1 y 2 demuestran que el tratamiento de combinación de omeprazol-itiglumida puede permitir reducir mucho la dosificación de omeprazol, manteniendo al mismo tiempo la misma eficacia. Este efecto y la actividad de bloqueo concomitante de la itiglumida en el receptor de gastrina pueden ofrecer la posibilidad de reducir el riesgo, en especial durante la terapia a largo plazo de hiperplasia de las células ECL en la mucosa gástrica, inducido por el aumento de la gastrina en el suero debido a una situación de aclorhidria de larga duración. Además, si está implicada la gastrina por activación de los receptores CCK-2 en la patogénesis de síntomas dispépticos, la combinación de itiglumida e IBP puede ofrecer la ventaja adicional de proporcionar un alivio completo de los síntomas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. El uso del antagonista de CCK-2/gastrina itiglumida o su racemato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la bomba de protones ATPasa seleccionado del grupo que consiste en omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para preparar un medicamento para tratar trastornos gastrointestinales.
- 10 2. El uso de la reivindicación 1, en el que el trastorno gastrointestinal se selecciona del grupo que consiste en enfermedad por reflujo gastroesofágico, ERGE con erosión, enfermedad por reflujo no erosiva, dispepsia no ulcerosa, enfermedad de úlcera péptica, dispepsia funcional, gastroparesis diabética, úlceras gastrointestinales, síndrome de Zollinger-Ellison e hiperplasia de células G antrales.
- 15 3. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que dicho medicamento comprende itiglumida o su racemato y un inhibidor de la bomba de protones (IBP) en una forma adecuada para la administración conjunta.
4. El uso de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho medicamento comprende itiglumida y un inhibidor de la bomba de protones (IBP) en dosis que, cuando se combinan, proporcionan un efecto terapéutico beneficioso.
- 20 5. El uso de la reivindicación 4, en el que el inhibidor de la bomba de protones (IBP) es el omeprazol.
6. Una composición farmacéutica que contiene itiglumida o su racemato y un inhibidor de la bomba de protones ATPasa seleccionado del grupo que consiste en omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con o sin un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25 7. Una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos gastrointestinales que comprende (i) itiglumida o su racemato, (ii) un inhibidor de la bomba de protones (IBP) seleccionado del grupo que consiste en omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y (iii) un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, en la que la itiglumida está presente con dosificaciones terapéuticamente eficaces.
- 30 8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, que es una forma de dosificación sólida para administración oral.
- 35 9. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, en la que el inhibidor de la bomba de protones (IBP) o una sal del mismo, es susceptible a ácidos y se protege mediante una capa de recubrimiento entérico.
- 40 10. Una composición farmacéutica de las reivindicaciones 8 ó 9, en una forma de dosificación sólida para administración oral, que comprende una capa exterior que comprende un IBP susceptible a ácidos o una sal del mismo, teniendo dicha capa exterior un recubrimiento entérico, y una capa interior que comprende itiglumida o su racemato o una sal de los mismos.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en la que la capa interior comprende un disgregante.
- 45 12. Un producto farmacéutico que comprende (i) itiglumida o su racemato y (ii) un inhibidor de la bomba de protones (IBP) seleccionado del grupo que consiste en omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de trastornos gastrointestinales.