



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 323 270**

51 Int. Cl.:
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04724599 .8**
96 Fecha de presentación : **31.03.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1613328**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.01.2006**

54 Título: **Uso de derivados de carbamazepina para el tratamiento de la agitación en pacientes con demencia.**

30 Prioridad: **01.04.2003 US 459338 P**

73 Titular/es: **NOVARTIS AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.07.2009

72 Inventor/es: **Shua-Haim, Joshua y**
Martenyi, Ferenc

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.07.2009

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 323 270 T3

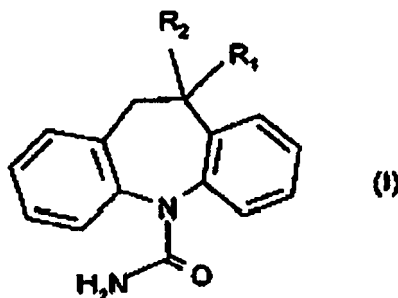
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Uso de derivados de carbamazepina para el tratamiento de la agitación en pacientes con demencia.

La presente invención se relaciona con nuevos usos farmacéuticos de las carboxamidas de la Fórmula I (ver adelante). El término “carboxamidas” como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a oxcarbazepina, 10-hidroxi-10,11-dihidrocarbamazepina y 10-acetoxi-10,11-dihidrocarbamazepina.

En particular, la invención se relaciona con los derivados carbamazepina de la Fórmula I



en donde (a) R_1 y R_2 forman juntos un grupo oxo o (b) R_1 es hidrógeno y R_2 es hidróxi o acetoxi, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Si R_1 es hidrógeno y R_2 es hidróxi o acetoxi, los compuestos de la Fórmula I existen en dos diferentes enantiómeros. La presente invención se relaciona con todos tales posibles enantiómeros.

El compuesto de la Fórmula I en donde R_1 y R_2 forman juntos un grupo oxi se conoce como oxcarbazepina (10-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenz(b,f)azepina-5-carboxamida). La preparación de oxcarbazepina y sus sales farmacéuticamente aceptables se describe, por ejemplo, en la Patente Alemana 2,011,087. Oxcarbazepina se marca bajo la marca comercial TRILEPTAL™. Este es un fármaco anticonvulsionante conocido útil en el tratamiento de convulsiones de, por ejemplo, origen epiléptico.

La preparación de el compuesto de la Fórmula I en donde R_1 es hidrógeno y R_2 es hidróxi y sus sales farmacéuticamente aceptables se describe, por ejemplo, en US 3,637,661. La preparación del compuesto de la Fórmula I en donde R_1 es hidrógeno y R_2 es acetoxi y sus sales farmacéuticamente aceptables se describe, por ejemplo, en US 5,753,646. Ambos compuestos se describen por ser eficaces contra la epilepsia.

De acuerdo con la presente invención, ahora se ha encontrado sorprendentemente que el compuesto de la Fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables también son útiles para el tratamiento de agitación, en particular agitación del comportamiento, en pacientes con demencia, especialmente en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

La agitación se asocia comúnmente con demencia y contribuye a disminuir la calidad de la vida para los pacientes así como también a sus cuidadores.

El término “demencia” como se utiliza aquí se relaciona con una afección que se puede caracterizar como una pérdida, usualmente progresiva, de las funciones cognitivas e intelectuales, sin alteramiento de la percepción o conciencia originado por una variedad de trastornos que incluye varias infecciones y toxinas, pero más comúnmente se asocia con enfermedad del cerebro estructural. Caracterizado por desorientación, pérdida de la memoria, juicio e intelecto y un efecto lábil superficial. El término “demencia” incluye, pero no se restringe a demencia por SIDA, demencia por Alzheimer, demencia presenil, demencia senil, demencia catatónica, demencia por diálisis (síndrome de encefalopatía por diálisis), demencia epiléptica, demencia hebefrénica, demencia de cuerpo de Lewy (enfermedad de cuerpo de Lewy difusa), demencia multiinfarto (demencia vascular), demencia paralítica, demencia post-traumática, demencia precoz, demencia primaria, demencia tóxica y demencia vascular.

En un estudio de brazo único, de etiqueta abierta de 8 semanas se reclutan veintiséis pacientes ancianos que viven en comunidad (>63 años de edad) diagnosticados con enfermedad de Alzheimer. Después de un periodo de 1 semana se detecta cada nivel de agitación del paciente, se inicia tratamiento de oxcarbazepina 150 mg/día y se titula por 150 mg/día cada 3-7 días en un máximo de 1200 mg/día con una dosis diaria de oxcarbazepina media de 340 mg/día (rango 150-552 mg/día). La medición del resultado principal es la mejora en la agitación del comportamiento, con base en el Cohen-Mansfield Agitation Inventory de 38 elementos (CMAI) que evalúa la prevalencia del comportamiento agitado patológico y alterado. Las evaluaciones secundarias incluyen efectos en los síntomas neuropsiquiátricos, daño cognitivo, funcionamiento global, y tolerabilidad.

Las reducciones significativas en la escala CMAI de línea base (media $\pm$ DE: 60.6 $\pm$ 14.7) ocurre en cada punto de tiempo (media $\pm$ DE cambio de la línea base en el Día 14: -16.9 $\pm$ 19.7. Día 28: -22.6 $\pm$ 19.0, Día 56: -20.8 $\pm$ 19.6;

todos $p \leq 0.0002$). El daño significativo en la escala Inventora Neuropsiquiátrica también ocurre en cada punto de tiempo (todos $p \leq 0.02$ versus detección). El desarrollo cognitivo y el funcionamiento global permanece estable a través del estudio.

- 5 Como se muestra por este estudio prospectivo, de etiqueta abierta, los compuestos de la Fórmula I, especialmente oxcarbazepina, son efectivos y generalmente bien tolerados en el tratamiento de agitación, en particular en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

- 10 Para el tratamiento de las afecciones mencionadas aquí, la dosificación apropiada variará por supuesto dependiendo, por ejemplo, del anfitrión, el modo de administración, el compuesto específico o enantiómero utilizado y la naturaleza y severidad de la afección a ser tratada. En mamíferos más grandes, por ejemplo humanos, una dosificación diaria indicada está en el rango de aproximadamente 50 a aproximadamente 2000 mg, preferiblemente de aproximadamente 100 a aproximadamente 1200 mg, más preferiblemente de aproximadamente 150 a aproximadamente 600 mg, por ejemplo 340 mg, de un compuesto de acuerdo con la invención administrada convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día.

Los compuestos se pueden administrar en cualquier forma usual, por ejemplo oralmente, por ejemplo en la forma de comprimidos o cápsulas, o parenteralmente, por ejemplo en la forma de soluciones o suspensiones para inyección.

- 20 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos en asociación con por lo menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de agitación. Tales composiciones se pueden fabricar en la forma convencional.

- 25 Las formas de dosificación unitaria pueden contener por ejemplo de aproximadamente 2.5 mg a aproximadamente 1000 mg del compuesto, preferiblemente aproximadamente 300 o 600 mg.

Se puede administrar Oxcarbazepina, por ejemplo, en la forma como esta marca, por ejemplo bajo el nombre comercial TRILEPTALTM.

- 30 La invención proporciona adicionalmente el uso de un compuesto de la Fórmula I para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de agitación.

La invención proporciona adicionalmente un compuesto de la Fórmula I para uso en el tratamiento de agitación.

- 35 Para el tratamiento de la agitación un compuesto de la Fórmula I se puede administrar solo o en combinación con un agente no trópico.

- 40 El término “agente no trópico” como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a extractos de plantas no tropicales, antagonistas de calcio, inhibidores colinesterasa, dihidroergotoxina, nicergolina, piracetame, derivados purina, piritinol, vincamina y vinpocetina.

- 45 El término “extractos de plantas no tropicales” como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a extractos de hojas de Ginkgo. El término “antagonistas de calcio” como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a cinarizina y nimodipina. El término “inhibidores colinesterasa” como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a clorhidrato donepezil, rivastigmina y bromhidrato galantamina. El término “derivados purina” como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a pentofilina.

- 50 Extractos de hojas de Ginkgo se puede administrar, por ejemplo, en la forma como marca, por ejemplo bajo el nombre comercial GinkodilatTM de acuerdo con la información proporcionada por el empaque inserto. Cinarizina se puede administrar, por ejemplo, en la forma de marca, por ejemplo bajo el nombre comercial Cinnarizin forte-ratiopharmTM. Nimodipina se puede administrar, por ejemplo, en la forma de marca, por ejemplo bajo el nombre comercial NimotopTM. Clorhidrato de donepezil se puede administrar, por ejemplo, en la forma de marca, por ejemplo bajo el nombre comercial AriceptTM. Rivastigmina se puede preparar como se describe en US 5,602,176. Esta se puede administrar, por ejemplo, en la forma de marca, por ejemplo bajo el nombre comercial ExelonTM. Bromhidrato Galantamine se puede administrar, por ejemplo, en la forma de marca, por ejemplo bajo el nombre comercial ReminylTM. Dihidroergotoxina se puede administrar, por ejemplo, en la forma de marca, por ejemplo bajo el nombre comercial HyderginTM. Nicergolina se puede administrar, por ejemplo, en la forma de marca, por ejemplo bajo el nombre comercial SermionTM. Piracetam se puede administrar, por ejemplo, en la forma de marca, por ejemplo bajo el nombre comercial CerebroforteTM. Pentofilina se puede administrar, por ejemplo, en la forma de marca, por ejemplo bajo el nombre comercial CosaldonTM. Piritinol se puede administrar, por ejemplo, en la forma de marca, por ejemplo bajo el nombre comercial EncephabolTM. Vinpocetina se puede administrar, por ejemplo, en la forma de marca, por ejemplo bajo el nombre comercial CavintonTM.

- 65 La estructura de los agentes activos identificados por números de código, nombres comerciales o genéricos se pueden tomar de la edición actual del compendio estándar “The Merck Index” o de las bases de datos, por ejemplo Patentes internacionales (por ejemplo Publicaciones Mundiales IMS). Su contenido correspondiente se incorpora aquí como referencia.

ES 2 323 270 T3

Por lo tanto, la presente invención pertenece también a una combinación que comprende un compuesto de la invención, y por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de extractos de plantas no tropicales, inhibidores de la acetilcolinesterasa, dihidroergotoxina, nicergolina, piracetam, derivados de purina, piritinol, vincamina y vinpocetina, en los que los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable, para uso secuencial o separado, simultáneo, especialmente para uso en un método para tratar agitación.

Tal una combinación puede ser una preparación combinada o una composición farmacéutica.

El término “una preparación combinada”, como se utiliza aquí define especialmente un “paquete de partes” en el sentido que los ingredientes activos como se definió anteriormente se pueden dosificar independientemente o mediante el uso de diferentes combinaciones fijas con cantidades distinguidas de los ingredientes, es decir, simultáneamente o en diferentes puntos de tiempo. Las partes del paquete luego, por ejemplo, se pueden administrar simultáneamente o cronológicamente en etapas que es en diferentes puntos de tiempo y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del paquete de partes. Preferiblemente, se seleccionan los intervalos de tiempo de tal manera que el efecto en la enfermedad tratada en el uso combinado de las partes es más largo que el efecto que se podría obtener mediante el uso de solo uno cualquiera de los ingredientes activos.

Por lo tanto, la presente invención también proporciona

- el uso de una combinación como se describe aquí para la preparación de un medicamento para el tratamiento de agitación, en particular agitación del comportamiento, en pacientes con demencia, especialmente en pacientes con enfermedad de Alzheimer; y
- un empaque comercial que comprende una combinación como se describe aquí junto con instrucciones para su uso simultáneo, secuencial o separado en el tratamiento de agitación, en particular agitación del comportamiento, en pacientes con demencia, especialmente en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

En una modalidad preferida de la invención, el patrón de combinación (b) es un inhibidor de la acetilcolinesterasa, por ejemplo rivastigmina.

A menos que se menciona otra cosa aquí, las siguientes dosificaciones del patrón de combinaciones (b) se puede administrar al paciente:

Cinarizina se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 75 a aproximadamente 150 mg.

Nimodipina se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 60 a aproximadamente 120 mg.

Clorhidrato de donepezil se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 5 mg y 10 mg.

Rivastigmina se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 6 y aproximadamente 12 mg.

Galantamina se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 12 y 24 mg, por ejemplo 12 mg dos veces diariamente.

Dihidroergotoxina se puede administrar en la forma de su metanosulfonato a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 4 mg y 10 mg, por ejemplo aproximadamente 8 mg.

Nicergolina se puede administrar en la forma de su tartrato mediante inyección intramuscular a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 4 mg y 8 mg.

Piracetam se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 1200 y 5000 mg, por ejemplo 4800 mg/día.

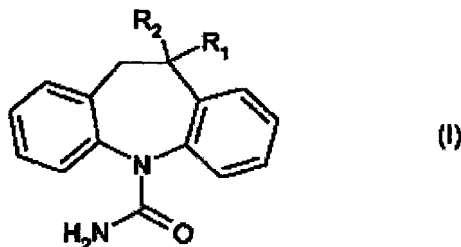
Pentofilina se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 400 y 800 mg.

Piritinol se puede administrar en la forma de su clorhidrato a un paciente en una dosificación diaria total de aproximadamente 600 mg.

Vinpocetina se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 10 y 15 mg.

REIVINDICACIONES

1. El uso de un compuesto de la Fórmula 1



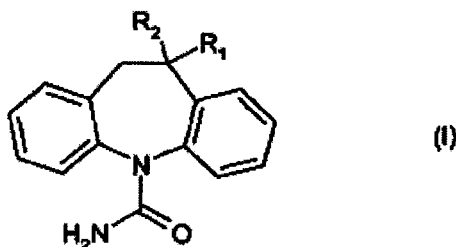
en donde (a) R_1 y R_2 forman juntos un grupo oxo o (b) R_1 es hidrógeno y R_2 es hidroxilo o acetoxi, o su sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la agitación.

2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 en donde la enfermedad es comportamiento de agitación.

3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en donde la composición farmacéutica es para el tratamiento de la agitación en pacientes con demencia.

4. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el paciente a ser tratado se diagnostica por tener la enfermedad de Alzheimer.

5. Un compuesto para uso en el tratamiento de agitación, llamado un compuesto de la Fórmula 1



en donde (a) R_1 y R_2 forman juntos un grupo oxi o (b) R_1 es hidrógeno y R_2 es hidroxilo o acetoxi, o su sal farmacéuticamente aceptable.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el compuesto de la Fórmula I es oxcarbazepina.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en donde la enfermedad es agitación del comportamiento.

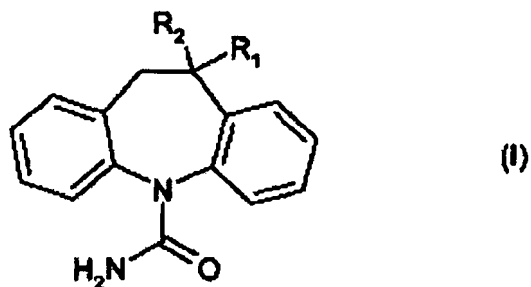
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 o la reivindicación 6 que es para el tratamiento de la agitación en pacientes con demencia.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en donde el sujeto a ser tratado se diagnostica por tener enfermedad de Alzheimer.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9 para administración en combinación con un agente no trópico.

11. Una composición farmacéutica que incorpora como agente activo un compuesto como se define en la reivindicación 1 o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de agitación.

12. Una combinación que comprende (a) un compuesto de la Fórmula 1



15 en donde (a) R_1 y R_2 forman juntos un grupo oxi o (b) R_1 es hidrógeno y R_2 es hidroxilo o acetoxi, y (b) por lo menos un compuesto se selecciona de extractos de plantas no tropicales, inhibidores colinesterasa, dihidroergotoxina, nicergolina, piracetam, derivados purina, piritinol, vincamina y vinpocetina, los ingredientes activos están presentes, en cada caso, en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.

20 13. La combinación de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el compuesto (b) es un inhibidor colinesterasa.

14. Uso de una combinación de acuerdo con la reivindicación 12 o 13 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de agitación.

25 15. Uso de acuerdo con la reivindicación 14 en donde la agitación es en pacientes con demencia.

16. Un empaque comercial que comprende una combinación de acuerdo con la reivindicación 12 o 13 junto con instrucciones para uso secuencial o separado, simultáneo de la combinación en el tratamiento de agitación.

30 17. Un empaque de acuerdo con la reivindicación 16 en donde la agitación es en pacientes con demencia.