

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 976 207**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/473 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2015 E 21178882 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.02.2024 EP 3936130**

(54) Título: **Pauta posológica de valbenazina para el tratamiento de discinesias hipercinéticas**

(30) Prioridad:

06.05.2014 US 201461989240 P

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

26.07.2024

(73) Titular/es:

**NEUROCRINE BIOSCIENCES, INC. (100.0%)
12780 El Camino Real
San Diego, California 92130, US**

(72) Inventor/es:

O'BRIEN, CHRISTOPHER

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

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

ES 2 976 207 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

Pauta posológica de valbenazina para el tratamiento de discinesias hipercinéticas

5 Antecedentes

Campo técnico

10 En el presente documento se describen métodos para obtener un tratamiento óptimo de las discinesias hipercinéticas en un sujeto en donde se logran concentraciones eficaces de (+)- α -3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ol ((+)- α -HTBZ) en plasma sanguíneo.

Descripción de la técnica relacionada

15 La desregulación de los sistemas dopaminérgicos es parte integral de varios trastornos del sistema nervioso central (SNC), que incluyen discinesias hipercinéticas (por ejemplo, discinesia tardía (DT)) y afecciones tales como la esquizofrenia y el trastorno bipolar. La proteína transportadora vesicular de monoaminas 2 (VMAT2, del inglés "vesicular monoamine transporter 2") juega un papel importante en la liberación de dopamina presináptica, ya que regula la captación de monoaminas desde el citoplasma a la vesícula sináptica para su almacenamiento y liberación. La expresión diferencial de VMAT2 en el cerebro humano frente al tejido endocrino proporciona una oportunidad para el uso de un agente bien tolerado que se dirige de manera selectiva a VMAT2 potencialmente útil para el tratamiento de trastornos del SNC (véase, por ejemplo, Weihe y Eiden, *The FASEB Journal* 2000, 14: 2345-2449).

20 25 La discinesia tardía (DT) es una afección neurológica caracterizada por movimientos involuntarios de la región bucofacial (es decir, lengua, labios, mandíbula y cara) y movimientos coreoatetoides en las extremidades y el tronco. Los síntomas leves de la DT generalmente no se tratan. Normalmente, los pacientes con DT leve desconocen los movimientos involuntarios y no buscan tratamiento. A medida que aumenta la intensidad de los síntomas, los movimientos hipercinéticos comienzan a interrumpir el habla normal, la masticación, la respiración, la expresión facial, los movimientos de las extremidades, la marcha y el equilibrio normales. En este punto, el posible beneficio del tratamiento farmacológico supera el posible riesgo de efectos secundarios relacionados con el tratamiento. En los casos más intensos, la DT puede dar como resultado autolesión, abrasiones, laceraciones, incapacidad para vestirse, comer o beber. Para obtener una descripción general reciente de los síndromes tardíos, véase Bhidayasiri y Boonyawairoj, *Postgrad Med J* 2011, 87(1024): 132-141.

30 35 40 La DT se desarrolla con el uso de neurolépticos a largo plazo y, a menudo, persiste después de la interrupción de la medicación causante. Una pequeña proporción de pacientes que se tratan con fármacos bloqueadores de los receptores de dopamina desarrollan DT; la mayoría de las veces estos pacientes tienen esquizofrenia. Si bien la fisiopatología de la DT no se comprende completamente, la hipersensibilidad postsináptica a la dopamina en el cuerpo estriado es la característica más destacada. La DT se diferencia de los signos y síntomas agudos del bloqueo de la dopamina, tal como la acatisia o el parkinsonismo. Estos síntomas de exposición aguda a menudo se describen como "efectos secundarios extrapiramidales" o EPSE, no como una respuesta tardía o retrasada. Si bien existen informes de casos aislados de DT después de una exposición a corto plazo, la mayoría de las veces la DT surge después de un tratamiento a largo plazo durante meses o años. Además de la duración y la cantidad de exposición a neurolépticos, otros factores de riesgo para la DT parecen incluir la edad avanzada, la esquizofrenia y el deterioro cognitivo (Margolese *et al.*, *Can J Psychiatry* 2005, 50 (9): 541-47).

45 La bibliografía más reciente sobre DT sugiere una tasa de prevalencia de la DT en aproximadamente un 15 % de los pacientes psiquiátricos con tasas extremadamente bajas en otras poblaciones no psiquiátricas (véase, por ejemplo, Tarsy y Baldessarini, *Movement Disorders* 2006, 21(5): 589-98). Esta agrupación de DT en pacientes con esquizofrenia probablemente refleja que la DT generalmente surge en el contexto de una exposición crónica. En cambio, el uso a corto plazo de antagonistas de la dopamina rara vez se asocia a la DT. La mayoría de las revisiones de la DT describen, en promedio, más de cinco años de exposición a estos agentes. El DSM-IV y los criterios de investigación clínica para la DT (por ejemplo, los Criterios de Schooler-Kane de 1982) señalan el requisito de que la exposición esté documentada durante más de tres meses para confirmar el diagnóstico. Evaluaciones recientes indican que la incidencia de movimientos hipercinéticos tardíos en pacientes que reciben medicamentos neurolépticos crónicos es aproximadamente de un 1 a un 5 % por año de exposición (véase, por ejemplo, Tenback *et al.*, *J Psychopharmacol* 2010, 24: 1031; Wood *et al.*, *J Clin Psychiatry* 2010, 71(4): 463-74). Se informa remisión en el 30 al 60 % de los pacientes que ya no toman el agente causante durante varios años.

50 55 60 65 Se esperaba que la incidencia de la DT fuera sustancialmente menor tras la disponibilidad de los medicamentos antipsicóticos atípicos o de los denominados de segunda generación. Sin embargo, una disminución en la incidencia ha sido solo parcialmente confirmada por la bibliografía. Los ensayos a corto plazo de 12 meses o menos informan muy poca DT, mientras que los ensayos más largos, no patrocinados por la industria, sugieren que la prevalencia está más cerca del 4 al 6 % (véase, por ejemplo, Correll y Schenk, *Curr Opin Psychiatry* 2008, 21(2): 151-6). A los pacientes con trastorno bipolar (TB) también se les recetan medicamentos antipsicóticos, particularmente si es refractario a los

medicamentos de primera línea. Los antipsicóticos atípicos de segunda generación se recetan comúnmente para el tratamiento del TB. Existen terapias alternativas para el TB (por ejemplo, litio, valproato, etc.); por lo tanto, los pacientes con signos emergentes de DT a menudo pueden interrumpir la exposición al agente causante y continuar con su tratamiento habitual, lo que puede permitir la remisión de la DT.

- 5 La DT puede desarrollarse en pacientes con trastornos no psiquiátricos, que se tratan con una exposición de duración limitada y, de manera ocasional, más prolongada a los antagonistas del receptor de dopamina (por ejemplo, REGLAN® [metoclopramida] para la gastroparesia). Si bien el conocimiento de los efectos secundarios asociados a REGLAN® ha aumentado y se ha convertido en el foco de demandas colectivas, la DT inducida por la metoclopramida parece ocurrir realmente en <1 % de los pacientes expuestos al fármaco (véase, por ejemplo, Rao *et al.*, *Aliment Pharmacol Ther* 2010, 31(1): 11).

10 No se dispone de una pauta de tratamiento habitual ni de un fármaco aprobado para el tratamiento de la DT. La primera etapa para tratar esta afección generalmente es detener o minimizar el uso del fármaco neuroléptico que se sospecha que causa la afección. Reemplazar el fármaco causante por un fármaco antipsicótico alternativo, tal como la clozapina, puede ayudar a algunos pacientes. Se han realizado algunos trabajos experimentales con intervenciones más agresivas tales como la estimulación cerebral profunda para casos intensos. Además, se ha demostrado que los inhibidores del transportador vesicular de monoaminas 2 (VMAT2) son eficaces en el tratamiento de diversas discinesias, incluyendo la discinesia tardía (véase, por ejemplo, Ondo *et al.*, *Am J Psychiatry* 1999, 156(8): 1279-1281; 15 Jankovic y Beach, *Neurology* 1997, 48: 359-362). Un medicamento oral bien tolerado para pacientes con DT moderada o intensa podría proporcionar una opción de tratamiento importante para esta afección. En un comunicado de prensa fechado el 09/09/2013, Neurocrine Biosciences Inc. anunció los resultados de la fase IIb de NBI-98854 para el tratamiento de la discinesia tardía, declarando que una dosis de 50 mg no cumplió con el criterio de valoración principal en el estudio de fase IIb de Kinect, mientras que la dosis de 100 mg mostró una mejora estadística y clínicamente significativa. Continuó afirmando que se estaba investigando una dosis diaria de hasta 75 mg en el estudio Kinect 2. Por lo tanto, existe una necesidad en la materia de una terapia útil para tratar la DT.

Breve sumario

- 30 La invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el inhibidor de VMAT2 (2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il éster del ácido (S)-2-amino-3-metilbutírico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una discinesia hipercinética en un sujeto humano, comprendiendo dicho método administrar al sujeto humano el inhibidor de VMAT2 (2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il éster del ácido (S)-2-amino-3-metilbutírico, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis diaria de 80 mg.

35 Estas y otras realizaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas serán evidentes con referencia a la siguiente descripción detallada. La invención se define mediante las reivindicaciones.

- 40 Los términos que no se definen de manera específica en el presente documento deben recibir el significado que les daría un experto en la materia a la luz de la descripción y el contexto. Sin embargo, como se usa en la memoria descriptiva, a menos que se especifique lo contrario, los términos tienen el significado indicado.

45 La referencia a lo largo de la presente memoria descriptiva a "una realización" o "realización" significa que se incluye un rasgo, estructura o característica particular descrita en conexión con la realización en al menos una realización. Por tanto, las apariciones de las expresiones "en una realización" o "en cualquier realización" en diversos lugares a lo largo de la presente memoria descriptiva no se refieren todas necesariamente a la misma realización. Además, pueden combinarse los rasgos, estructuras o características particulares de cualquier manera adecuada en una o más realizaciones.

- 50 Asimismo, como se usa en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "uno/una", y "el" o "la", incluyen referencias en plural a menos que el contenido dicte claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "un animal no humano" puede referirse a uno o más animales no humanos, o a una pluralidad de dichos animales, y la referencia a "una célula" o "la célula" incluye una referencia a una o más células y equivalentes de las mismas (por ejemplo, una pluralidad de células) conocidas por los expertos en la materia, y así sucesivamente. Cuando se describen o reivindican etapas de un método, y se describe que las etapas ocurren en un orden particular, la descripción de una primera etapa que ocurre (o se realiza) "antes de" (es decir, antes) una segunda etapa tiene el mismo significado si se reescribe para indicar que la segunda etapa ocurre (o se realiza) "posterior" a la primera etapa. El término "aproximadamente" cuando hace referencia a un número o un intervalo numérico, significa que el número o intervalo numérico al que hace referencia es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro de un error experimental estadístico) y, por lo tanto, el número o intervalo numérico puede variar entre el 1 % y el 15 % del número o intervalo numérico indicado. También debe tenerse en cuenta que el término "o" se emplea generalmente en su sentido, incluyendo "y/o" a menos que el contenido indique claramente lo contrario. La expresión, "al menos uno/a", por ejemplo, cuando se hace referencia a al menos un compuesto o a al menos una composición, tiene el mismo significado y comprensión que el término "uno o más".

Breve descripción del dibujo

La figura 1 muestra los datos de concentración media en plasma (escala lineal) del metabolito activo (+) α -HTBZ frente al tiempo programado después de la dosis en el día 8 para los pacientes del estudio de cohorte de dosis múltiples NBI-98854.

5

Descripción detallada

En el presente documento se describen métodos para alcanzar o mantener una concentración óptima de al menos un metabolito activo de tetrabenazina (3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona, TBZ) en un sujeto mediante la administración a un sujeto del compuesto TBZ en una dosis del compuesto que alcanza o mantiene una concentración de un metabolito activo (por ejemplo, (+) α -HTBZ) en un período de tiempo especificado, optimizando así el beneficio clínico para el tratamiento de las discinesias hipercinéticas (por ejemplo, la DT). Antes de la divulgación en el presente documento, las dosis de TBZ o análogos de la misma que dieron como resultado un beneficio clínico óptimo para un sujeto parecieron variar para los sujetos individuales tratados.

10 La tetrabenazina (XENAZINE \circledR) es un agente aprobado con actividad inhibidora de VMAT2, un agente reductor de la dopamina aprobado en 2008 para el tratamiento de la corea asociada a la enfermedad de Huntington. Sin embargo, XENAZINE \circledR no está aprobado para la DT, y la tetrabenazina tiene un programa estricto de evaluación de riesgos y estrategia de mitigación (REMS, del inglés "Risk Evaluation and Mitigation Strategy") que limita la distribución solo a pacientes con la enfermedad de Huntington. Se ha descrito un beneficio clínico con la tetrabenazina cuando se utiliza con el IND médico para el tratamiento de la DT y varias discinesias hipercinéticas (véase, por ejemplo, Ondo *et al.*, Am J Psychiatry 1999, 156(8): 1279-1281; Jankovic y Beach, Neurology 1997, 48: 359-362). Se han documentado los efectos farmacológicos beneficiosos de la tetrabenazina en los movimientos involuntarios hipercinéticos dirigidos, así como los efectos adversos asociados al agotamiento excesivo de monoaminas, tales como la sedación, depresión, acatisia y parkinsonismo. La aparición de estos efectos adversos con la tetrabenazina ha dado lugar a la necesidad de una dosificación, ajuste de la dosis y manejo de los efectos secundarios relacionados con el tratamiento individualizados en un programa restrictivo de REMS.

15 20 25 30 35 40 45 La necesidad de ajustar la dosis de tetrabenazina en la clínica puede deberse a su metabolismo extenso y variable. La TBZ, que contiene dos centros quirales y es una mezcla racémica de dos estereoisómeros, se metaboliza rápida y ampliamente *in vivo* a su forma reducida, 3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ol, también conocido como dihidrotetabenazina (HTBZ). Se cree que la HTBZ existe en forma de cuatro isómeros individuales: (\pm) α -HTBZ y (\pm) β -HTBZ. Se cree que (2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ol o (+) α -HTBZ es la configuración absoluta del metabolito más activo (véase, por ejemplo, Kilbourn Chirality 1997 9:59-62). Dado que la tetrabenazina se metaboliza rápidamente y que se observan exposiciones muy bajas de tetrabenazina tras su administración oral, la eficacia terapéutica de la tetrabenazina parece deberse principalmente a las acciones de los metabolitos (+) α -HTBZ y (+) β -HTBZ (véase, por ejemplo, Kilbourn *et al.*, Eur J Pharmacol 1995, 278: 249-252; Mehvar *et al.*, Drug Metabolism and Disposition 1987, 15(2): 250-255; Xenazine Package Insert, Biovail Laboratories International, 2009). El metabolismo de la tetrabenazina a (\pm) α -HTBZ y (\pm) β -HTBZ es muy variable entre pacientes (véase, por ejemplo, Mehvar *et al.*, Drug Metabolism and Disposition 1987, 15(2): 250-255). De manera adicional, estos estereoisómeros de la HTBZ presentan una farmacología variable (es decir, una unión a receptores de proteínas inespecífica) (véase, por ejemplo, Kilbourn *et al.*, Eur J Pharmacol 1995, 278: 249-252). Esto representa una fuente de riesgo adicional para el paciente y una complicación para el médico en cuanto a la gestión activa de la pauta posológica del paciente.

50 En el presente documento se describen métodos para tratar a un sujeto que tiene una discinesia hipercinética con [+] α -dihidrotetabenazina o un precursor de la misma en una cantidad suficiente para lograr una concentración apropiada durante un período de tiempo especificado de [+] α -dihidrotetabenazina en plasma.

55 En una realización, se divulga una composición farmacéutica que comprende el inhibidor de VMAT2 (2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il éster del ácido (S)-2-amino-3-metilbutírico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una discinesia hipercinética en un sujeto humano que lo necesite, comprendiendo dicho método administrar al sujeto humano el inhibidor de VMAT2, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis diaria de 80 mg.

60 65 La referencia a la concentración en plasma de (+) α -HTBZ en los métodos descritos en el presente documento incluye tanto la (+) α -HTBZ deuterada como la (+) α -HTBZ no deuterada. Es evidente para un experto en la materia que si se administra a un sujeto un inhibidor de VMAT2 deuterada como se describe en el presente documento (por ejemplo, TBZ deuterada, "(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il éster del ácido (S)-2-amino-3-metil-butírico deuterada o (+) α -HTBZ deuterada), entonces aparecerá (+) α -HTBZ deuterada en el plasma sanguíneo del sujeto y se medirá. Si un inhibidor de VMAT2 no deuterado como se describe en el presente documento se administra a un sujeto (por ejemplo, la TBZ, (2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il éster del ácido (S)-2-amino-3-metil-butírico, (+) α -HTBZ), entonces aparecerá (+) α -HTBZ no deuterada en el plasma sanguíneo del sujeto y se medirá. Si se administra a un sujeto una combinación de inhibidores de VMAT2 deuterados y no deuterados como se describe en el presente

documento, entonces aparecerán (+)α-HTBZ tanto deuterada como no deuterada en el plasma sanguíneo del sujeto y ambos se medirán.

En determinados métodos descritos en el presente documento, la $C_{\text{máx}}$ de (+)α-HTBZ es aproximadamente 15 ng/ml, 5 aproximadamente 20 ng/ml, aproximadamente 25 ng/ml, aproximadamente 30 ng/ml, aproximadamente 35 ng/ml, aproximadamente 40 ng/ml, aproximadamente 45 ng/ml, aproximadamente 50 ng/ml, aproximadamente 55 ng/ml o aproximadamente 60 ng/ml de plasma. En determinados casos, la C_{min} de (+)α-HTBZ es al menos 15 ng/ml, al menos 20 ng/ml, al menos 25 ng/ml, al menos 30 ng/ml o al menos 35 ng/ml de plasma, durante un período de 8 h, 12 h, 16 h, 10 20 h, 24 h, 28 h o 32 h. En determinados casos, la C_{min} de (+)α-HTBZ está entre aproximadamente 15 ng/ml y aproximadamente 35 ng/ml.

En determinados aspectos, el inhibidor de VMAT2 para su uso descrito en el presente documento logra una concentración máxima ($C_{\text{máx}}$) en plasma sanguíneo de (+)β-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ol ((+)β-HTBZ) de entre aproximadamente 15 ng y aproximadamente 60 ng por ml de plasma 15 y una concentración mínima (C_{min}) en plasma sanguíneo de (+)β-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ol ((+)β-HTBZ) de al menos 15 ng por ml de plasma durante un período de 8 horas.

En determinados aspectos, la $C_{\text{máx}}$ de (+)β-HTBZ es aproximadamente 15 ng/ml, aproximadamente 20 ng/ml, 20 aproximadamente 25 ng/ml, aproximadamente 30 ng/ml, aproximadamente 35 ng/ml, aproximadamente 40 ng/ml, aproximadamente 45 ng/ml, aproximadamente 50 ng/ml, aproximadamente 55 ng/ml o aproximadamente 60 ng/ml de plasma. En determinadas realizaciones, la C_{min} de (+)β-HTBZ es al menos 15 ng/ml, al menos 20 ng/ml, al menos 25 ng/ml, al menos 30 ng/ml o al menos 35 ng/ml de plasma, durante un período de 8 h, 12 h, 16 h, 20 h, 24 h, 28 h o 32 h. En determinadas realizaciones, la C_{min} de (+)β-HTBZ es de aproximadamente 15 ng/ml a aproximadamente 35 ng/ml.

En determinados aspectos, el intervalo de concentración terapéutica es de aproximadamente 15 ng a 25 aproximadamente 35 ng, a aproximadamente 40 ng, a aproximadamente 45 ng, a aproximadamente 50 ng o a aproximadamente 55 ng de (+)α-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ol ((+)α-HTBZ) por ml de plasma.

En determinados aspectos, la concentración umbral de (+)α-HTBZ es aproximadamente 15 ng/ml, aproximadamente 20 ng/ml, aproximadamente 25 ng/ml, aproximadamente 30 ng/ml, aproximadamente 35 ng/ml, aproximadamente 40 ng/ml, aproximadamente 45 ng/ml, aproximadamente 50 ng/ml, aproximadamente 55 ng/ml o aproximadamente 60 ng/ml de plasma, durante un periodo de aproximadamente 8 h, 30 aproximadamente 12 h, aproximadamente 16 h, 35 aproximadamente 20 h, aproximadamente 24 h, aproximadamente 28 h o aproximadamente 32 h. En una realización particular, la concentración umbral de (+)α-HTBZ está entre aproximadamente 15 ng/ml y aproximadamente 35 ng/ml durante un período de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 24 horas.

En una realización específica, la composición farmacéutica para su uso en los métodos descritos en el presente documento comprende (2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il éster del ácido (S)-2-amino-3-metil-butírico. En una realización más específica, el compuesto es la sal dihidrocloruro o ditosilato.

En una realización específica, la composición es para la administración a un sujeto en una dosis diaria de 80 mg de 45 (2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il éster del ácido (S)-2-amino-3-metil-butírico.

Las concentraciones en plasma de (+)α-HTBZ, (+)β-HTBZ y de los compuestos descritos en el presente documento pueden medirse mediante métodos como los descritos en Derangula *et al.*, Biomedical Chromatography 2013 27(6): 50 792-801, Mehvar *et al.*, Drug Metabolism and Distribution 1987 15(2): 250-55 y generalmente mediante espectroscopía de masas en tandem.

Como se analiza en el presente documento, los compuestos descritos en el presente documento y sus sales pueden reducir el suministro de monoaminas en el sistema nervioso central mediante la inhibición de la isoforma 2 del 55 transportador de monoaminas (VMAT2) humano. De este modo, estos compuestos y sus sales pueden tener utilidad en una amplia gama de aplicaciones terapéuticas y pueden utilizarse para tratar varios trastornos que están provocados por, o están vinculados a, la inhibición de la isoforma 2 del transportador de monoamina humano. Estos trastornos incluyen trastornos hipercinéticos. Las afecciones que pueden tratarse mediante los compuestos que se describen en el presente documento incluyen, pero sin limitación, trastornos hipercinéticos tales como enfermedad de Huntington, discinesia tardía, síndrome de Tourette, distonía, hemibalismo, corea y tics.

Los compuestos descritos en el presente documento se pueden sintetizar de acuerdo con técnicas de síntesis orgánica conocidas descritas en la materia. Véase, por ejemplo, la patente de EE. UU. n.º 8.039.627 que describe esquemas generales de síntesis y métodos para la síntesis de compuestos específicos que incluyen el (2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il éster del ácido (S)-2-amino-3-metil-butírico (denominado 2-1 en la patente de EE. UU. n.º 8.039.627).

- Los compuestos descritos en el presente documento pueden utilizarse, en general, como ácido libre o base libre. De manera alternativa, los compuestos pueden utilizarse en forma de sales de adición de ácido o base. Las sales de adición de ácido de los compuestos amino libres pueden prepararse mediante métodos bien conocidos en la materia y pueden formarse a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen los ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, metanosulfónico, acético, trifluoroacético, oxálico, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, mandélico, cinámico, aspártico, esteárico, palmitico, glicólico, glutámico y bencenosulfónico. Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfóricos y nítrico. Las sales de adición de base incluyen aquellas sales que se forman con el anión carboxilato e incluyen sales formadas con cationes orgánicos e inorgánicos tales como los que se eligen de los metales alcalinos y alcalinotérreos (por ejemplo, litio, sodio, potasio, magnesio, bario y calcio), así como el ion amonio y derivados sustituidos del mismo (por ejemplo, dibencilamonio, bencilmamonio, 2-hidroxietilamonio y similares). Por tanto, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" de los compuestos pretende abarcar en el presente documento cualquiera y todas las formas de sal aceptables.
- Con respecto a los estereoisómeros, los compuestos descritos en el presente documento pueden tener centros quirales y pueden aparecer como racematos, mezclas racémicas y como enantiómeros individuales o diastereómeros. Todas estas formas isoméricas se incluyen dentro de la presente invención, incluyendo mezclas de los mismos. Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos pueden existir como polimorfos, que se contemplan en el presente documento. Además, algunos de los compuestos también pueden formar solvatos con agua u otros disolventes orgánicos. Dichos solvatos se incluyen de manera similar dentro del alcance de los compuestos descritos en el presente documento.
- Como entenderá el experto en la materia, cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente puede incorporar isótopos radiactivos. En consecuencia, también se contempla el uso de compuestos marcados de manera isotópica idénticos a los descritos en el presente documento, en donde uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra por lo general en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en estos compuestos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero sin limitación, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Ciertos compuestos marcados con isótopos, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos, tales como ^3H y ^{14}C , son también útiles en los ensayos de distribución de fármaco o sustrato en tejidos. De manera particular se prefieren los isótopos de hidrógeno tritiado (^3H) y carbono-14 (^{14}C) por su facilidad de preparación y detectabilidad. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (^2H) puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una semivida *in vivo* aumentada o unas necesidades de dosificación reducidas y, por lo tanto, se pueden preferir en algunas circunstancias. Los compuestos marcados de manera isotópica se pueden preparar generalmente mediante la realización de procedimientos que se practican habitualmente en la materia.
- El NBI-98854 ((2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il éster del ácido (S)-2-amino-3-metil-butírico) y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es un éster de valina activo por vía oral del inhibidor del transportador vesicular de monoaminas 2 (VMAT2) ((+)- α -HTBZ) y se diseñó para administrar [(+)- α -HTBZ de forma controlada con concentraciones en plasma máximas reducidas y variabilidad farmacocinética (FC) prevista para limitar la unión inespecífica y permitir un perfil de seguridad mejorado en sujetos humanos.
- El direccionamiento selectivo de VMAT2 y el perfil farmacocinético del metabolito activo [(+)- α -HTBZ parecen proporcionar una modulación de la liberación de dopamina tanto preferencial como relacionada con la dosis sin evidencia de un agotamiento significativo de serotonina, norepinefrina o histamina. Esto debería ser posible cuando se administra junto con la medicación antipsicótica existente del paciente o de forma independiente en pacientes en los que se ha suspendido la medicación antipsicótica.
- Tal como lo entiende un experto en la materia médica, los términos, "tratar" y "tratamiento", se refieren al manejo médico de una enfermedad, trastorno o afección de un sujeto (es decir, paciente) (véase, por ejemplo, Stedman's Medical Dictionary). Los términos "tratamiento" y "que trata" abarcan tanto tratamiento preventivo, es decir, profiláctico como terapéutico, es decir, curativo y/o paliativo. Por lo tanto, los términos "tratamiento" y "que trata" comprenden el tratamiento terapéutico de pacientes que ya han desarrollado la afección, en particular, en forma manifiesta. El tratamiento terapéutico puede ser un tratamiento sintomático para aliviar los síntomas de la indicación específica o un tratamiento causal para revertir o revertir de manera parcial las condiciones de la indicación o para detener o ralentizar la progresión de la enfermedad. Por lo tanto, las composiciones y métodos descritos en el presente documento pueden utilizarse, por ejemplo, como tratamiento terapéutico durante un período de tiempo así como para terapia crónica. Además, los términos "tratamiento" y "que trata" comprenden tratamiento profiláctico, es decir, un tratamiento de pacientes con riesgo de desarrollar una afección mencionada anteriormente, reduciendo así el riesgo.
- El sujeto humano que necesita las composiciones y métodos descritos en el presente documento incluye un sujeto humano que ha sido diagnosticado por una persona experta en las materias médica y psiquiátrica con un trastorno hipercinético (por ejemplo, discinesia tardía).

El beneficio terapéutico y/o profiláctico incluye, por ejemplo, un mejor resultado clínico, tanto el tratamiento terapéutico como las medidas profilácticas o preventivas, en donde el objeto es prevenir, ralentizar o retardar (reducir) un cambio o trastorno fisiológico no deseado, o prevenir, ralentizar o retardar (reducir) la expansión o intensidad de dicho trastorno. La administración profiláctica de una composición del presente documento puede comenzar tras el primer tratamiento con fármacos bloqueadores del receptor de dopamina tales como neurolépticos. Como se analiza en el presente documento, los resultados clínicos beneficiosos o deseados del tratamiento de un sujeto incluyen, pero sin limitación, remisión, reducción o alivio de los síntomas que resultan de o están asociados a la enfermedad, afección o trastorno a tratar; disminución de la aparición de síntomas; mejora de la calidad de vida; estado sin enfermedad más prolongado (es decir, la disminución de la probabilidad o la propensión a que un sujeto presente síntomas sobre la base de los cuales se realiza el diagnóstico de una enfermedad); disminución del alcance de la enfermedad; patología estabilizada (es decir, que no empeora); retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad; mejora o paliación de la patología; y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o no detectable; y/o supervivencia general. "Tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si un sujeto no se recibe tratamiento. Los sujetos que necesitan tratamiento incluyen aquellos que ya tienen la afección o trastorno, así como los sujetos propensos a tener o en riesgo de desarrollar la enfermedad, afección o trastorno (por ejemplo, DT u otras afecciones o trastornos descritos en el presente documento), y aquellos en los que la enfermedad, afección o trastorno se debe prevenir (es decir, disminuir la probabilidad de aparición de la enfermedad, trastorno o afección). Una cantidad terapéuticamente eficaz de uno cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento es la cantidad del compuesto que proporciona un beneficio terapéutico y/o profiláctico estadística o clínicamente significativo al sujeto tratado.

Los métodos para determinar la eficacia de un agente terapéutico para tratar un trastorno hiperkinético se practican de forma rutinaria en la materia por una persona experta en las materias médica y clínica. A modo de ejemplo, un sujeto con un trastorno hiperkinético puede ser diagnosticado, controlado y evaluado por la Escala de Movimiento Involuntario Anormal (AIMS, del inglés "Abnormal Involuntary Movement Scale"). La AIMS es un examen neurológico estructurado que se desarrolló en 1976 y se ha utilizado ampliamente en evaluaciones de trastornos del movimiento. Consiste en siete calificaciones distintas de movimientos corporales involuntarios regionales que se califican en una escala de cero a cuatro, donde cero se califica como ninguno y cuatro como intenso.

Composiciones farmacéuticas

La presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende el inhibidor de VMAT2 (2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il éster del ácido (S)-2-amino-3-metil-butírico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una discinesia hiperkinética en un sujeto humano que lo necesite, comprendiendo dicho método administrar al sujeto humano el inhibidor de VMAT2, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis diaria de 80 mg. Un excipiente farmacéuticamente aceptable es un material o ingrediente no tóxico e inactivo fisiológica y farmacéuticamente adecuado que no interfiere con la actividad del principio activo; un excipiente también puede denominarse vehículo. Los métodos de formulación y excipientes descritos en el presente documento son ilustrativos y no son de ninguna manera limitantes. Los excipientes farmacéuticamente aceptables son bien conocidos en la materia farmacéutica y se describen, por ejemplo, en Rowe *et al.*, *Handbook of Pharmaceutical Excipients: A Comprehensive Guide to Uses, Properties, and Safety*, 5.^a ed., 2006, y en Remington: *The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 21.^a Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)). Los ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen solución salina estéril y solución salina tamponada con fosfato a pH fisiológico. Se pueden proporcionar en la composición farmacéutica conservantes, estabilizantes, colorantes, tampones y similares. Además, también se pueden utilizar antioxidantes y agentes de suspensión.

Para composiciones formuladas como soluciones líquidas, los vehículos y/o diluyentes aceptables incluyen solución salina y agua estéril, y pueden incluir opcionalmente antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y otros aditivos comunes. Las composiciones también se pueden formular como píldoras, cápsulas, gránulos, o comprimidos que contienen, además de un inhibidor de VMAT2, diluyentes, agentes dispersantes y tensioactivos, aglutinantes y lubricantes. Un experto en esta materia puede formular adicionalmente el inhibidor de VMAT2 de una manera apropiada, y de acuerdo con las prácticas aceptadas, tal como las divulgadas en *Remington, citado anteriormente*.

Como se utiliza en el presente documento, la administración sistémica incluye métodos de administración oral y parenteral. Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas adecuadas incluyen polvos, gránulos, píldoras, comprimidos y cápsulas, así como líquidos, jarabes, suspensiones y emulsiones. Estas composiciones también pueden incluir saborizantes, conservantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y emulsionantes, y otros aditivos farmacéuticamente aceptables. Para la administración parenteral, los compuestos de la presente invención pueden prepararse en soluciones de inyección acuosas que pueden contener, además del inhibidor de VMAT2, tampones, antioxidantes, bacteriostáticos y otros aditivos empleados comúnmente en dichas soluciones.

Las dosis óptimas descritas en el presente documento se determinan generalmente con modelos experimentales y/o ensayos clínicos. La dosis óptima puede depender de la masa corporal, peso, volumen de la sangre u otras características individuales del sujeto. Por ejemplo, una persona experta en la materia médica puede considerar la

condición del sujeto, es decir, el estadio de la enfermedad, la intensidad de los síntomas provocados por la enfermedad, el estado general de salud, así como la edad, el género y el peso, y otros factores evidentes para una persona experta en la materia médica. En general, se puede controlar la eficacia terapéutica en los sujetos mediante evaluación clínica y utilizando ensayos adecuados para la afección que se está tratando o previniendo, cuyos métodos (por ejemplo, evaluación AIMS) serán familiares para los expertos en la materia y se describen en el presente documento. La concentración de un compuesto que se administra a un sujeto se puede controlar mediante la determinación de la concentración del compuesto en un líquido biológico, por ejemplo, en la sangre, fracción de sangre (por ejemplo, plasma, suero) y/o en la orina y/u otra muestra biológica del sujeto. Puede utilizarse cualquier método practicado en la materia para detectar el compuesto para medir la concentración del compuesto durante el curso de un régimen terapéutico.

Se conocen en la materia formulaciones de liberación prolongada de tetrabenazina y d6-tetrabenazina. Las composiciones farmacéuticas de liberación prolongada se han descrito en las publicaciones PCT WO 2010/018408, WO 2011/019956 y WO2014/047167.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento que comprenden el inhibidor de VMAT2 descrito en el presente documento pueden administrarse a un sujeto que lo necesite mediante una cualquiera de varias vías que administran de manera eficaz una cantidad eficaz del compuesto. Dichas vías de administrativas incluyen, por ejemplo, oral, parenteral, entérica, rectal, intranasal, bucal, sublingual, intramuscular y transdérmica.

Ejemplos

EJEMPLO 1

ENSAYOS CLÍNICOS EN SERES HUMANOS - NBI-98854

Los datos clínicos de sujetos con DT a los que se les administraron dosis repetidas de (2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il éster del ácido (S)-2-amino-3-metil-butírico de 12,5 mg a 100 mg por día indican que el fármaco es, en general, bien tolerado. La eficacia está relacionada con las concentraciones del metabolito activo [+]α-dihidrotetrazenazina. El análisis de exposición y respuesta indica que una concentración de 30 ng/ml en plasma es un objetivo adecuado. Las exposiciones superiores a 60 ng/ml en plasma proporcionan un beneficio adicional pequeño pero aumentan el riesgo de acontecimientos adversos que reflejan la extensión de la farmacología de VMAT2. Las exposiciones por debajo de 15 ng/ml son subóptimas en la población general con DT.

La exposición observada y la escala de movimientos involuntarios anormales (AIMS) procedente de las calificaciones de video de un estudio clínico de fase 2 del (2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il éster del ácido (S)-2-amino-3-metil-butírico se emplearon para el desarrollo de la relación de exposición y respuesta. Un total de 96 pacientes se asignaron de manera aleatoria para recibir placebo (N = 41) y (2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il éster del ácido (S)-2-amino-3-metil-butírico (25 mg, 50 mg o 75 mg, N = 45). Treinta y ocho pacientes que recibieron (2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il éster del ácido (S)-2-amino-3-metil-butírico tenían datos FC disponibles para el metabolito [+]α-dihidrotetrazenazina. Por tanto, en el análisis de exposición y AIMS se utilizaron datos de un total de 79 pacientes (41 con placebo y 38 expuestos al fármaco). La AIMS procedente de la clasificación de video estaba disponible en la situación inicial y en la semana 6 en cada paciente. El cambio porcentual desde el inicio a la semana 6 sirvió como métrica de respuesta. La concentración de [+]α-dihidrotetrazenazina en la semana 6 muestreada a aproximadamente la Tmáx estaba disponible en cada paciente y esta Cmáx en estado estacionario (ee) se utilizó como medida de exposición.

Los pacientes que tenían concentraciones cuantificables de [+]α-dihidrotetrazenazina se dividieron en cuartos según la Cmáx en ee en la semana 6. La Cmáx en ee media y la reducción media de la AIMS se calcularon desde el inicio para cada cuarto. Estos cuartos se compararon con pacientes con placebo como se muestra en la siguiente tabla.

| | Concentración media en plasma (Cmáx en ee, ng/ml de [+]α-HTBZ) | Reducción media de la AIMS - % (semana 6 frente a situación inicial) |
|-----------|---|---|
| Placebo | 0 | 2 |
| 1º cuarto | 15 | 33 |
| 2º cuarto | 29 | 70 |
| 3º cuarto | 42 | 65 |
| 4º cuarto | 93 | 52 |

Como puede verse, la AIMS de los pacientes con placebo en el momento de la semana 6 fue sustancialmente similar a la situación inicial. El primer cuarto de pacientes (aquellos pacientes que mostraron la Cmáx en ee más baja de [+]α-HTBZ en el momento de la semana 6 independientemente de la dosis de NBI-98854 administrada) mostró una Cmáx en ee media de [+]α-HTBZ de aproximadamente 15 ng/ml y una modesta reducción en la AIMS de aproximadamente

un 33 %. El siguiente cuarto de pacientes mostró una C_{máx} en ee media de [+]α-HTBZ de aproximadamente 29 ng/ml y una reducción máxima en la AIMS de aproximadamente un 70 % desde la situación inicial. Los pacientes que alcanzaron las concentraciones más elevadas de [+]α-HTBZ en los siguientes 2 cuartos no lograron una mayor reducción en los síntomas de la DT, medidos mediante la reducción en la puntuación media de la AIMS frente a los pacientes del 2º cuarto.

5 EJEMPLO 2

10 MANTENIMIENTO DE LA CONCENTRACIÓN UMBRAL EN PLASMA DE [+]α-HTBZ EN PACIENTES TRATADOS CON NBI-98854

Se administró NBI-98854 por vía oral una vez al día a una dosis de 50 mg o 100 mg durante 8 días a pacientes en una cohorte de dosis múltiples (n = 13 para el grupo de dosis de 50 mg; n = 4 para el grupo de dosificación de 100 mg). Los datos de la concentración en plasma de sujetos individuales para (+)α-HTBZ se recogieron en momentos programados después de la dosis (0 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 12 h, 16 h, 24 h, 48 h, 96 h y 120 h) el día 8 y se presentan como datos de concentración en plasma media (escala lineal) (véase, la figura 1). En el día 8, el tiempo medio hasta T_{máx} para (+)α-HTBZ fue de aproximadamente 4,0 horas para ambas dosis. Una vez alcanzada la concentración máxima (C_{máx}), las concentraciones en plasma de (+)α-HTBZ parecieron disminuir y presentaron una aparente t_{1/2} de aproximadamente 21 horas (dosis de 50 mg) y aproximadamente 19 horas (dosis de 100 mg). Como se muestra en la figura 1, la dosis de 50 mg de NBI-98854 pareció mantener un intervalo de concentración terapéutica deseado de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 60 ng de (+)α-HTBZ por ml de plasma, por encima de una concentración umbral de aproximadamente 15 ng/ml durante un período de aproximadamente 8 a aproximadamente 24 horas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende el inhibidor de VMAT2 (2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il éster del ácido (S)-2-amino-3-metil-butírico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una discinesia hipercinética en un sujeto humano que lo necesite, comprendiendo dicho método la administración al sujeto humano el inhibidor de VMAT2, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis diaria de 80 mg.
- 10 2. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la discinesia hipercinética es discinesia tardía.
- 15 3. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la discinesia hipercinética se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad de Huntington, la discinesia tardía, el síndrome de Gilles de la Tourette, distonía, hemibalismo, corea y tics.
- 20 4. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la composición farmacéutica comprende una formulación de liberación prolongada del inhibidor de VMAT2.
- 25 5. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el inhibidor de VMAT2 es (2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il éster del ácido (S)-2-amino-3-metil-butírico.
- 30 6. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es la sal diclorohidrato o ditosilato.
- 35 7. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la composición toma la forma de un polvo, gránulo, píldora, comprimido, cápsula, líquido, jarabe, suspensión o emulsión adecuada para administración oral.
- 40 8. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la composición se administra al sujeto humano que lo necesita por vía oral, parenteral, enteral, rectal, intranasal, yugal, sublingual, intramuscular o transdérmica.

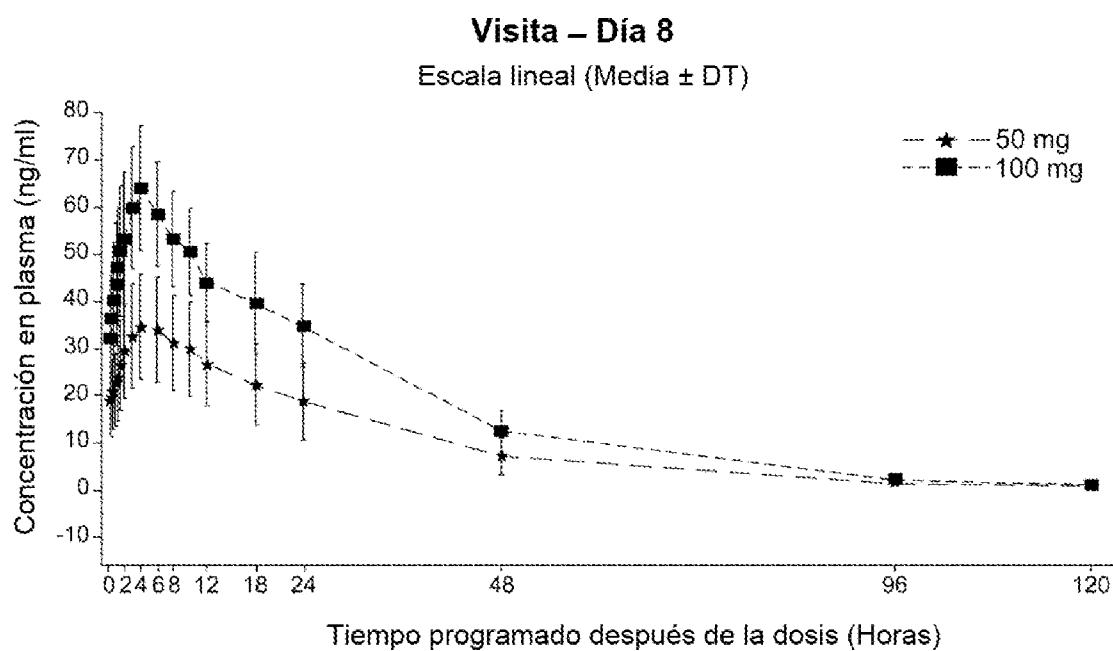


FIG. 1