

TRADUZIONE DEL TESTO DEL BREVETTO EUROPEO N. 3 936 130

"Regime di dosaggio di valbenazina per il trattamento di disturbi da movimento ipercinetico".

Neurocrine Biosciences, Inc.,

con sede a San Diego, California (Stati Uniti)

* * * * *

DESCRIZIONE

SFONDO

Tecnica anteriore

Nella presente sono descritti metodi per ottenere un trattamento ottimale di disturbi da movimento ipercinetico in un soggetto in cui sono ottenute efficaci concentrazioni di plasma sanguigno di (+) α -3-isobutil-9,10-dimetossi-1,3,4,6,7,11b-esaidro-2H-pirido[2,1-a]isochinolin-2-olo ((+) α -HTBZ).

Descrizione della tecnica correlata

La disregolazione dei sistemi dopaminergici è integrale in parecchi disturbi del sistema nervoso centrale (SNC), inclusi i disturbi da movimento ipercinetico (ad esempio, discinesia tardiva (TD)) e condizioni quali schizofrenia e disturbo bipolare. La proteina di trasporto trasportatore vescicolare di monoammine 2 (VMAT2) svolge un ruolo importante nel rilascio di dopamine pre-sinaptiche, regolando la ricaptazione della monoammina nel citoplasma nella vescicola sinaptica per l'accumulo e il rilascio. L'espressione differenziale di VMAT2 nel cervello umano rispetto a

Marco Giovanni Mari
USBM-GPI-090

tessuto endocrino fornisce un'opportunità per l'uso di un agente ben tollerato che mira selettivamente VMAT2 potenzialmente utile per il trattamento di disturbi dell'SNC (*si veda, ad esempio, Weihe and Eiden, The FASEB Journal 2000, 14: 2345-2449*).

La discinesia tardiva (TD) è una condizione neurologica caratterizzata da movimenti involontari della regione orofacciale (*ossia, lingua, labbra, mandibola, volto*) e da movimenti coreo-atetoidi negli arti e nel tronco. Sintomi lievi di TD non sono solitamente trattati. Pazienti con TD lieve sono tipicamente non consapevoli dei movimenti involontari e non cercano trattamento. All'aumentare della gravità dei sintomi, i movimenti ipercinetici iniziano a compromettere il discorso normale, la masticazione, la respirazione, l'espressione facciale, i movimenti degli arti, la camminata e l'equilibrio. A questo punto il beneficio potenziale del trattamento farmacologico supera il rischio potenziale degli effetti collaterali associati al trattamento. Nei casi più gravi, TD può determinare autolesione, abrasioni, lacerazioni, incapacità a vestirsi, mangiare o a bere. Per un'analisi recente delle sindromi tardive, si veda Bhidayasiri and Boonyawairoj, *Postgrad Med J 2011, 87(1024):132-141*.

TD si sviluppa con uso di farmaci neurolettici a lungo termine e spesso persiste dopo interruzione del farmaco dannoso. Una ridotta proporzione di pazienti che sono trattati con farmaci di blocco dei recettori della dopamina sviluppa TD; molto spesso questi pazienti presentano schizofrenia. Sebbene la patofisiologia

Marco Giovanni Mari
USBM-GPI-090

di TD non sia completamente compresa, l'ipersensibilità alla dopamina post-sinaptica nello striato è la caratteristica massimamente predominante. TD è differenziato da segni e sintomi acuti del blocco delle dopamine quali acatisia o Parkinson. Questi sintomi di esposizione acuta sono spesso descritti come "effetti collaterali extra-piramidali" o EPSE, non una risposta tardiva o ritardata. Nonostante esistano isolati casi riportati di TD dopo breve esposizione, più spesso TD si manifesta dopo trattamento a lungo termine da mesi ad anni. Oltre alla durata e alla quantità di esposizione neurolettica, altri fattori di rischio per TD sembrano includere vecchiaia, schizofrenia e compromissione cognitiva (Margolese et al., Can J Psychiatry 2005, 50(9):541-47).

La letteratura più recente relativa a TD suggerisce una percentuale di prevalenza di TD in circa il 15% di pazienti psichiatrici con percentuali estremamente basse in altre popolazioni non psichiatriche (*si veda, ad esempio, Tarsy and Baldessarini, Movement Disorders 2006, 21(5):589-98*). Questo clustering di TD in pazienti con schizofrenia riflette probabilmente il fatto che TD solitamente emerge in una condizione di esposizione cronica. Al contrario, l'uso a breve termine di antagonisti delle dopamine è raramente associato a TD. La maggior parte delle analisi di TD descrive, in media, più di circa cinque anni di esposizione a questi agenti. DSM-IV e i criteri di ricerca clinici per TD (*ad esempio, i criteri di Schooler-Kane del 1982*) indicano un requisito che l'esposizione sia documentata per più di

Marco Giovanni Mari
USBM-GPI-090

tre mesi per confermare la diagnosi. Valutazioni recenti indicano che l'incidenza di movimenti ipercinetici tardivi in pazienti che ricevono farmaci neurolettici cronici è di circa 1-5% per anno di esposizione (si veda, ad esempio, Tenback et al, J Psychopharmacol 2010, 24:1031; Woods et al, J Clin Psychiatry 2010, 71(4):463-74). La remissione è riportata in 30-60% di pazienti che non assumono più l'agente dannoso per parecchi anni.

L'incidenza di TD si è sperato fosse sostanzialmente inferiore in seguito alla disponibilità dei cosiddetti farmaci antipsicotici atipici o di cosiddetta seconda generazione. Tuttavia, una riduzione dell'incidenza è stata soltanto parzialmente riportata nella letteratura. Studi a breve termine di 12 mesi o meno riportano rari casi di TD, mentre studi più lunghi non sponsorizzati dall'industria indicano che la prevalenza è più vicina a 4-6% (si veda, ad esempio, Correll and Schenk, Curr Opin Psychiatry 2008, 21(2):151-6). A pazienti con disturbo bipolare (BD) sono anche descritti farmaci anti- psicotici, in particolare se refrattari a trattamenti di prima linea. Antipsicotici atipici di seconda generazione sono comunemente prescritti per il trattamento BD. Terapie alternative per BD sono disponibili (ad esempio, litio, valproato, eccetera); pertanto, pazienti con segni emergenti di TD sono spesso in grado di interrompere l'esposizione all'agente dannoso e continuare il loro trattamento standard, che può consentire la remissione di TD.

TD può svilupparsi in pazienti con disturbi non

Marco Giovanni Mari
USBM-GPI-090

psichiatrici, che sono stati trattati con durata limitata ed esposizione di più lunga durata occasionalmente ad antagonisti dei recettori della dopamina (*ad esempio*, REGLAN® [metoclopramide] per gastroparesi). Sebbene la consapevolezza degli effetti collaterali associati a REGLAN® sia aumentata e diventata il focus di azioni collettive, TD indotta da metoclopramide sembra attualmente manifestarsi in <1% di pazienti esposti al farmaco (*si veda, ad esempio*, Rao et al, Aliment Pharmacol Ther 2010, 31(1):11).

Né un regime di trattamento standard né un farmaco approvato è disponibile per il trattamento di TD. La prima fase di trattamento di questa condizione è generalmente arrestare o ridurre al minimo l'uso del farmaco neurolettico che si sospetta provochi la condizione. La sostituzione del farmaco dannoso con un farmaco antipsicotico alternativo, quale clozapina, può aiutare alcuni pazienti. Alcuni lavori sperimentali sono stati eseguiti con interventi più aggressivi quali la stimolazione cerebrale profonda per casi gravi. Inoltre, gli inibitori del trasportatore 2 vescicolare di monoammina (VMAT2) sono risultati efficaci nel trattamento di vari disturbi del movimento, inclusi la discinesia tardiva (*si veda, ad esempio*, Ondo et al, Am J Psychiatry 1999, 156(8):1279-1281; Jankovic and Beach, Neurology 1997, 48:359-362). Un farmaco orale ben tollerato per pazienti con TD moderata o grave fornirebbe un'opzione di trattamento importante per questa condizione. In un comunicato stampa datato 09.09.2013, Neurocrine Biosciences Inc. ha annunciato risultati di fase IIb di NBI-98854

Marco Giovanni Mari
USBM-SP1-090

per il trattamento di discinesia tardiva, affermando che una dose di 50 mg non soddisfaceva il punto finale primario nello studio Kinect di fase IIb, mentre la dose da 100 mg mostrava un miglioramento statistico e clinicamente significativo. Ha proceduto ad affermare che una dose giornaliera fino a 75 mg era sotto esame nello studio Kinect 2. Pertanto, esiste una necessità nella tecnica per una terapia utile per il trattamento di TD.

BREVE SOMMARIO

L'invenzione fornisce una composizione farmaceutica comprendente l'inibitore di VMAT2 (2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetossi-1,3,4,6,7,11b-esaidro-2H-pirido[2,1-a]isochinolin-2-il estere dell'acido (S)-2-ammino-3-metil-butirrico o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per uso in un metodo di trattamento di un disturbo da movimento iper-cinetico in un soggetto umano, detto metodo comprendendo somministrare al soggetto umano l'inibitore di VMAT2 (2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetossi-1,3,4,6,7,11b-esaidro-2H-pirido[2,1-a]isochinolin-2-il estere dell'acido (S)-2-ammino-3-metil-butirrico, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in una dose giornaliera di 80 mg.

Queste ed altre forme di realizzazione che rientrano nell'ambito di protezione delle rivendicazioni allegate saranno evidenti in seguito al riferimento alla seguente descrizione dettagliata. L'invenzione è definita dalle rivendicazioni.

Termini non specificatamente definiti nella presente dovrebbero avere il significato che un esperto della tecnica

Marco Giovanni Mari
USBM-SP1-090

attribuirebbe loro alla luce della descrizione e del contesto. Come usato nella descrizione, tuttavia, salvo specificato il contrario, i termini hanno il significato indicato.

Il riferimento in tutta la presente descrizione a "una forma di realizzazione" indica che una particolare proprietà, struttura o caratteristica descritte in relazione alla forma di realizzazione è inclusa in almeno una forma di realizzazione. Pertanto, la presenza delle frasi "in una forma di realizzazione" in vari posti in tutta la presente descrizione non si riferiscono necessariamente tutte alla stessa forma di realizzazione. Inoltre, le particolari proprietà, strutture o caratteristiche possono essere combinate in qualsiasi modo adeguato in una o più forme di realizzazione.

Inoltre, come usato nella presente descrizione e nelle rivendicazioni allegate, le forme singolari "un", "uno", e "il" includono referenti plurali salvo chiaramente indicato diversamente dal contesto. Pertanto, ad esempio, il riferimento a "un animale non umano" può indicare uno o più animali non umani, o una pluralità di tali animali, e il riferimento a "una cellula" o "la cellula" include il riferimento a una o più cellule e loro equivalenti (*ad esempio*, pluralità di cellule) note agli esperti nella tecnica, e così via. Quando le fasi di un metodo sono descritte o rivendicate, e le fasi sono descritte come verificantesi in un particolare ordine, la descrizione di una prima fase che avviene (o che è eseguita) "prima di" (*ossia*,

Marco Giovanni Mari
USBM-GPI-090

prima) una seconda fase ha lo stesso significato se riscritta per affermare che la seconda fase si verifica (o è eseguita) "successivamente" alla prima fase. Il termine "circa" quando riferito a un numero o a un intervallo numerico indica che il numero o l'intervallo numerico indicato è una approssimazione entro la variabilità sperimentale (o entro l'errore sperimentale statistico), e pertanto il numero o l'intervallo numerico può variare tra l'1% e il 15% del numero indicato o l'intervallo numerico. Si dovrebbe anche osservare che il termine "o" è generalmente impiegato in questo senso comprendente "e/o" salvo il contesto indichi chiaramente diversamente. L'espressione, "almeno uno", ad esempio quando riferito ad almeno un composto o ad almeno una composizione, ha lo stesso significato e comprensione dell'espressione "uno o più".

BREVE DESCRIZIONE DEL DISEGNO

La figura 1 mostra i dati della concentrazione nel plasma media (scala lineare) del metabolita attivo (+) α -HTBZ rispetto al tempo programmato post-dose al giorno 8 per pazienti nello studio di coorte multidose NBI-98854.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA

Nella presente sono descritti metodi per raggiungere o mantenere una concentrazione ottimale di almeno un metabolita attivo di tetra- benazina (3-isobutil-9,10-dimetossi-1,3,4,6,7,11b-esaidro-2H-pirido- [2,1-a]isochinolin-2-one, TBZ) in un soggetto somministrando a un soggetto il composto TBZ a una

Marco Giovanni Mari
USBM-GPI-090

dose del composto che ottiene o mantiene una concentrazione di un metabolita attivo (*ad esempio*, (+) α -HTBZ) in un periodo di tempo specificato, ottimizzando così il beneficio clinico per il trattamento di disturbi da movimento ipercinetico (*ad esempio*, TD). Prima della descrizione nella presente, dosi di TBZ o loro analoghi che hanno determinato un beneficio clinico ottimale ad un soggetto sono risultati variare per i singoli soggetti trattati.

Tetrabenazina (XENAZINE®) è un agente approvato con attività inibitoria di VMAT2, un agente di impoverimento della dopamina approvato nel 2008 per il trattamento della corea associata a malattia di Huntington. Tuttavia, XENAZINE® non è approvato per TD, e la tetrabenazina ha un rigido programma di strategie di valutazione e mitigazione del rischio (REMS) che limita la distribuzione soltanto a pazienti con malattia di Huntington. Il beneficio clinico è stato descritto con la tetrabenazina quando utilizzata sotto Physician IND per il trattamento di TD e una varietà di disturbi da movimento ipercinetico (*si veda, ad esempio*, Ondo et al, Am J Psychiatry 1999, 156(8):1279-1281; Jankovic and Beach, Neurology 1997, 48:359-362). Gli effetti farmacologici benefici della tetrabenazina sui movimenti involontari ipercinetici target sono stati documentati, nonché gli effetti avversi associati ad eccessivo impoverimento di monoamina, quali sedazione, depressione, acatisia e Parkinson. Il verificarsi di questi effetti avversi con la tetrabenazina ha determinato la necessità

Marco Giovanni Mari
USBM-SP1-090

di dosaggio individualizzato, titolazione della dose e controllo di effetti collaterali associati al trattamento sotto un programma REMS restrittivo.

Il requisito per la titolazione della dose con tetrabenazina in ambito clinico può essere dovuto al suo metabolismo ampio e variabile. TBZ, che contiene due centri chirali ed è una miscela racemica di due stereoisomeri, è rapidamente e ampiamente metabolizzata *in vivo* alla sua forma ridotta, 3-isobutil-9,10-dimetossi-1,3,4,6,7,11b-esaidro-2H-pirido[2,1-a]isochinolin-2-olo, nota anche come diidrotetrabenazina (HTBZ). HTBZ è ritenuto esistere come quattro singoli isomeri: $(\pm)\alpha$ -HTBZ e $(\pm)\beta$ -HTBZ. Il (2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetossi-1,3,4,6,7,11b-esaidro-2H-pirido[2,1-a]-isochinolin-2-olo $(+)\alpha$ -HTBZ è ritenuto essere la configurazione assoluta del metabolita più attivo (*si veda, ad esempio, Kilbourn Chirality 1997 9:59-62*). Poiché la tetrabenazina è rapidamente metabolizzata, e poiché si osservano esposizioni molto ridotte di tetrabenazina in seguito alla sua somministrazione orale, l'efficacia terapeutica della tetrabenazina sembra essere dovuta principalmente ad azioni di metaboliti $(+)\alpha$ -HTBZ e $(+)\beta$ -HTBZ (*si veda, ad esempio, 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*). Il metabolismo della tetrabenazina in $(\pm)\alpha$ -HTBZ e $(\pm)\beta$ -HTBZ è altamente variabile tra i pazienti (*si veda, ad esempio, Mehvar et al., Drug*

Marco Giovanni Mari
USBM-GPI-090

Metabolism and Disposition 1987, 15(2):250-255). In aggiunta questi stereo-isomeri di HTBZ presentano varia farmacologia (ossia, il legame a recettori di proteine fuori target) (si veda, ad esempio, Kilbourn et al., Eur J Pharmacol 1995, 278:249-252). Ciò rappresenta una fonte di rischio aggiunto per il paziente e una complicanza per il medico in termini di controllo attivo del regime di dosaggio di un paziente.

Sono descritti nella presente metodi per trattare un soggetto che ha un disturbo da movimento ipercinetico con $[+]\alpha$ -diidrotetra-benazina o un suo precursore in una quantità sufficiente ad ottenere una concentrazione adeguata in un periodo di tempo specificato di $[+]\alpha$ -diidrotetrabenazina nel plasma.

In una forma di realizzazione, si divulga una composizione farmaceutica comprendente l'inibitore di VMAT2 (2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetossi-1,3,4,6,7,11b-esaidro-2H-pirido-[2,1-a]isochinolin-2-il estere dell'acido (S)-2-ammino-3-metil-butirrico o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per uso in un metodo di trattamento di un disturbo di movimento ipercinetico in un soggetto umano, detto metodo comprendendo somministrare al soggetto umano l'inibitore di VMAT2 o un suo sale farmaceuticamente accettabile in una dose giornaliera di 80 mg.

Il riferimento alla concentrazione nel plasma di $(+)\alpha$ -HTBZ nei metodi descritti nella presente include sia $(+)\alpha$ -HTBZ deuterato sia $(+)\alpha$ -HTBZ non deuterato. È evidente a una persona esperta nella tecnica che se un inibitore di VMAT2 deuterato come

Marco Giovanni Mari
USBM-090

descritto nella presente è somministrato a un soggetto (ad esempio, TBZ deuterato, (2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetossi-1,3,4,6,7,11b-esaidro-2H-pirido-[2,1-a]isochinolin-2-il estere dell'acido (S)-2-ammino-3-metil-butirrico deuterato o (+) α -HTBZ deuterato), allora (+) α -HTBZ deuterato sarà presente nel plasma sanguigno del soggetto e deve essere misurato. Se un inibitore di VMAT2 non deuterato come descritto nella presente è somministrato a un soggetto (ad esempio, TBZ, (2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetossi-1,3,4,6,7,11b-esaidro-2H-pirido[2,1-a]isochinolin-2-il estere dell'acido (S)-2-ammino-3-metil-butirrico, (+) α -HTBZ), allora (+) α -HTBZ non deuterato sarà presente nel plasma sanguigno del soggetto e deve essere misurato. Se una combinazione di inibitori di VMAT2 deuterati e non deuterati come descritto nella presente è somministrata a un soggetto, allora (+) α -HTBZ sia deuterato sia non deuterato saranno presenti nel plasma sanguigno del soggetto e entrambi dovranno essere misurati.

In alcuni metodi descritti nella presente, la C_{max} di (+) α -HTBZ è di circa 15 ng/mL, circa 20 ng/mL, circa 25 ng/mL, circa 30 ng/mL, circa 35 ng/mL, circa 40 ng/mL, circa 45 ng/mL, circa 50 ng/mL, circa 55 ng/mL o circa 60 ng/mL di plasma. In alcuni casi, la C_{min} di (+) α -HTBZ è almeno 15 ng/mL, almeno 20 ng/mL, almeno 25 ng/mL, almeno 30 ng/mL, o almeno 35 ng/mL di plasma, in un periodo di 8 ore, 12 ore, 16 ore, 20 ore, 24 ore, 28 ore, o 32 ore. In alcuni casi, la C_{min} di (+) α -HTBZ è da circa 15 ng/mL a circa 35 ng/mL.

Marco Giovanni Mari
USBM-GPI-090

In certi aspetti, l'inibitore di VMAT2 per uso descritto nella presente ottiene una concentrazione nel plasma sanguigno massima (C_{max}) di (+) β -3-isobutil-9,10-dimetossi-1,3,4,6,7,11b-esaidro-2H-pirido[2,1-a]-isochinolin-2-olo ((+) β -HTBZ) tra circa 15 ng a circa 60 ng per mL di plasma e una concentrazione nel plasma sanguigno minimo (C_{min}) di (+) β -3-isobutil-9,10-dimetossi-1,3,4,6,7,11b-esaidro-2H-pirido[2,1-a]-isochinolin-2-olo ((+) β -HTBZ) di almeno 15 ng per mL di plasma in un periodo di 8 ore.

In certi aspetti, la C_{max} di (+) β -HTBZ è circa 15 ng/mL, circa 20 ng/mL, circa 25 ng/mL, circa 30 ng/mL, circa 35 ng/mL, circa 40 ng/mL, circa 45 ng/mL, circa 50 ng/mL, circa 55 ng/mL o circa 60 ng/mL di plasma. In alcune forme di realizzazione, la C_{min} di (+) β -HTBZ è di almeno 15 ng/mL, almeno 20 ng/mL, almeno 25 ng/mL, almeno 30 ng/mL, o almeno 35 ng/mL di plasma, in un periodo di 8 ore, 12 ore, 16 ore, 20 ore, 24 ore, 28 ore, o 32 ore. In alcune forme di realizzazione, la C_{min} di (+) β -HTBZ è da circa 15 ng/mL a circa 35 ng/mL.

In certi aspetti, l'intervallo di concentrazione terapeutico è da circa 15 ng a circa 35 ng, a circa 40 ng, a circa 45 ng, a circa 50 ng, o a circa 55 ng di (+) α -3-isobutil-9,10-dimetossi-1,3,4,6,7,11b-esaidro-2H-pirido[2,1-a]isochinolin-2-olo ((+) α -HTBZ) per mL di plasma.

In certi aspetti, la concentrazione di soglia di (+) α -HTBZ è di circa 15 ng/mL, circa 20 ng/mL, circa 25 ng/mL, circa 30 ng/mL, circa 35 ng/mL, circa 40 ng/mL, circa 45 ng/mL, circa 50 ng/mL,

Marco Giovanni Mari
USBM-SP1-090

circa 55 ng/mL o circa 60 ng/mL di plasma, in un periodo di circa 8 ore, circa 12 ore, circa 16 ore, circa 20 ore, circa 24 ore, circa 28 ore, o circa 32 ore. In una particolare forma di realizzazione, la concentrazione di soglia di (+) α -HTBZ è tra circa 15 ng/mL e circa 35 ng/mL in un periodo da circa 8 ore a circa 24 ore.

In una forma di realizzazione specifica, la composizione farmaceutica per uso nei metodi descritti nella presente comprende (2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetossi-1,3,4,6,7,11b-esaidro-2H-pirido-[2,1-a]isochinolin-2-il estere dell'acido (S)-2-ammino-3-metil-butirrico. In una forma di realizzazione più specifica, il composto è il sale dicloridrato o ditosilato.

In una forma di realizzazione specifica, la composizione è per la somministrazione a un soggetto in un dosaggio giornaliero di 80 mg di (2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetossi-1,3,4,6,7,11b-esaidro-2H-pirido-[2,1-a]isochinolin-2-il estere dell'acido (S)-2-ammino-3-metil-butirrico.

Concentrazioni plasmatiche di (+) α -HTBZ, (+) β -HTBZ, e i composti come descritti nella presente possono essere misurate mediante i metodi come descritto in Derangula et al, Biomedical Chromatography 2013 27(6):792-801, Mehvar et al, Drug Metabolism and Distribution 1987 15(2):250-55 e generalmente mediante spettroscopia di massa tandem.

Come descritto nella presente, i composti descritti nella presente e i loro sali possono ridurre l'alimentazione di

Marco Giovanni Mari
USBM-CP1-090

monoammine nel sistema nervoso centrale inibendo l'isoforma 2 del trasportatore delle monoammine umano (VMAT2). Pertanto, questi composti e i loro sali possono avere utilità su un'ampia gamma di applicazioni terapeutiche, e possono essere usati per trattare una varietà di disturbi che sono provocati da o associati all'inibizione della isoforma 2 del trasportatore delle monoammine umano. Questi disturbi includono i disturbi ipercinetici. Condizioni che possono essere trattate dai composti descritti nella presente includono, senza limitazioni, disturbi ipercinetici quali il morbo di Huntington, la discinesia tardiva, la sindrome di Tourette, la distonia, l'emi-ballismo, la corea, e tic.

I composti descritti nella presente possono essere sintetizzati secondo tecniche di sintesi organica note descritte nella tecnica. Si veda ad esempio, il brevetto statunitense n. 8.039.627 che descrive schemi di sintesi generali e metodi per la sintesi di composti specifici inclusi (2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetossi-1,3,4,6,7,11b-esaidro-2H-pirido[2,1-a]isochinolin-2-il estere dell'acido (S)-2-ammino-3-metil-butirrico (denominato 2-1 nel brevetto statunitense n. 8.039.627).

I composti descritti nella presente possono generalmente essere usati come acido libero o base libera. In alternativa, i composti possono essere usati sotto forma di sali di addizione acida o basica. Sali di addizione acida dei composti ammino liberi possono essere preparati mediante metodi ben noti nella tecnica e possono essere formati da acidi organici e inorganici. Acidi

Marco Giovanni Mari
USBM-EP-090

organici adeguati includono acidi maleico, fumarico, benzoico, ascorbico, succinico, metansolfonico, acetico, trifluoroacetico, ossalico, propionico, tartarico, salicilico, citrico, gluconico, lattico, mandelico, cinnamico, aspartico, stearico, palmitico, glicolico, glutammico, e benzensolfonico. Acidi inorganici adeguati includono acidi cloridrico, bromidrico, solforico, fosforico e nitrico. Sali di addizione basica includono i sali che si formano con l'anione carbossilato e includono sali formati con cationi organici e inorganici quali quelli selezionati tra metalli alcalini e alcalino terrosi (ad esempio, litio, sodio, potassio, magnesio, bario e calcio), nonché lo ione ammonio e i suoi derivati sostituiti (ad esempio, dibenzilammonio, benzilammonio, 2-idrossietilammonio, e simili). Pertanto, l'espressione "sale farmaceuticamente accettabile" dei composti descritti nella presente è intesa comprendere una qualsiasi e tutte le forme di sale accettabili.

Per quanto riguarda gli stereoisomeri, i composti descritti nella presente possono avere centri chirali e possono presentarsi come racemati, miscele racemiche e come singoli enantiomeri o diastereomeri. Tutte tali forme isomeriche sono incluse nella presente invenzione, incluse loro miscele. Inoltre, alcune delle forme cristalline dei composti possono esistere come polimorfi che sono contemplati nella presente. Inoltre, alcuni dei composti possono anche formare solvati con acqua o altri solventi organici. Tali solvati sono similmente inclusi entro l'oggetto dei composti

Marco Giovanni Mari
USBM-EP-090

descritti nella presente.

Come un esperto nella tecnica apprezzerà, uno qualsiasi dei suddetti composti può incorporare isotopi radioattivi. Di conseguenza è anche contemplato l'uso di composti isotopicamente marcati identici a quelli descritti nella presente, in cui uno o più atomi sono sostituiti da un atomo avente una massa atomica o un numero di massa diverso dalla massa atomica o dal numero di massa solitamente trovato in natura. Esempi di isotopi che possono essere incorporati in questi composti includono isotopi di idrogeno, carbonio, azoto, ossigeno, fosforo, fluoro e cloro quali, senza limitazioni, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , e ^{36}Cl , rispettivamente. Alcuni composti isotopicamente marcati, ad esempio quelli in cui gli isotopi radioattivi quali ^3H e ^{14}C sono incorporati sono anche utili in saggi di distribuzione tissutale di farmaco o substrato. Isotopi di idrogeno (^3H) e carbonio-14 (^{14}C) triziati sono particolarmente preferiti per la loro facilità di preparazione e rilevabilità. La sostituzione con isotopi più pesanti quali deuterio (^2H) può fornire alcuni vantaggi terapeutici risultanti da una superiore stabilità metabolica, ad esempio emivita in vivo aumentata o requisiti di dose ridotti, e pertanto, possono essere preferiti in alcune circostanze. Composti isotopicamente marcati possono generalmente essere preparati eseguendo procedure realizzate di routine nella tecnica.

NBI-98854

((2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetossi-

Marco Giovanni Mari
USBM-090

1,3,4,6,7,11b-esaidro-2H-pirido[2,1-a]isochinolin-2-il estere) dell'acido (S)-2-ammino-3-metil-butirrico), e suoi sali farmaceuticamente accettabili, è un estere di valina oralmente attivo dell'inibitore del trasportatore 2 vescicolare di monoammine (VMAT2) ((+)α-HTBZ) ed è stato progettato per fornire [+]α-HTBZ in un modo controllato con concentrazioni plasmatiche di picco ridotte e variabilità farmaco- cinetica (PK) che è intesa limitare il legame fuori target e consentire un profilo di sicurezza migliorato in soggetti umani.

Il targeting selettivo di VMAT2 e il profilo farmacocinetico del metabolita attivo [+]α-HTBZ apparivano fornire modulazione sia preferenziale sia associata alla dose di rilascio di dopamina senza evidenza di evidente deplezione o impoverimento di serotonina, norepinefrina, o istamina. Ciò dovrebbe possibile quando somministrato congiuntamente a un farmaco antipsicotico esistente al paziente o indipendentemente in pazienti a cui il farmaco anti- psicotico è stato interrotto.

Come compreso da un esperto nell'arte medica, i termini "trattare" e "trattamento" si riferiscono a un controllo clinico di una malattia, un disturbo, o una condizione di un soggetto (ossia, paziente) (si veda, ad esempio, Stedman's Medical Dictionary). I termini "trattamento" e "trattare" comprendono un trattamento sia preventivo, ossia profilattico, sia terapeutico, ossia curativo e/o palliativo. Pertanto i termini "trattamento" e "trattare" comprendono trattamento terapeutico di pazienti che

Marco Giovanni Mari
USBM-CP1-090

hanno già sviluppato la condizione, in particolare in forma manifesta. Il trattamento terapeutico può essere un trattamento sintomatico al fine di alleviare i sintomi dell'indicazione specifica o un trattamento causale al fine di bloccare o parzialmente bloccare le condizioni dell'indicazione o arrestare o rallentare la progressione della malattia. Pertanto le composizioni e i metodi descritti nella presente possono essere usati, ad esempio, come trattamento terapeutico in un periodo di tempo anche per la terapia cronica. Inoltre i termini "trattamento" e "trattare" comprendono trattamento profilattico, ossia, un trattamento di pazienti a rischio di sviluppare una condizione citata precedentemente, riducendo pertanto il rischio.

Il soggetto umano che necessita delle composizioni e dei metodi descritti nella presente include un soggetto umano a cui è stato diagnosticato da un esperto nelle arti mediche e psichiatriche un disturbo ipercinetico (*ad esempio*, discinesia tardiva).

Un beneficio terapeutico e/o profilattico include, ad esempio, un esito clinico migliorato, un trattamento terapeutico e misure profilattiche o preventive in cui l'obiettivo è di prevenire o rallentare o ritardare (ridurre) un cambiamento o disturbo fisiologico indesiderato, o pervenire o rallentare o ritardare (ridurre) l'espansione o la gravità di tale disturbo. La somministrazione profilattica di una composizione nella presente può iniziare dopo un primo trattamento con farmaci di

blocco dei recettori delle dopamine quali neurolettici. Come descritto nella presente, risultati clinici benefici o desiderati dal trattamento di un soggetto includono, senza limitazione, riduzione, diminuzione, o alleviamento di sintomi che derivano da o sono associati a malattia, condizione, o disturbo da trattare; manifestazione ridotta di sintomi; qualità di vita migliorata; stato senza malattia più lungo (ossia, riduzione della probabilità o della suscettibilità che un soggetto presenterà sintomi sulla cui base è effettuata una diagnosi di una malattia); diminuzione dell'estensione della malattia; stato di malattia stabilizzato (ossia, non in peggioramento); ritardo o rallentamento della progressione della malattia; miglioramento o alleviamento dello stato della malattia; e remissione (parziale o totale), rilevabile o non rilevabile; e/o sopravvivenza complessiva. "Trattamento" può anche indicare prolungare la sopravvivenza rispetto alla sopravvivenza attesa se un soggetto non ricevesse trattamento. I soggetti che necessitano trattamento includono quelli che presentano già la condizione o il disturbo nonché i soggetti suscettibili a presentare o a rischio di sviluppare la malattia, la condizione, o il disturbo (ad esempio, TD o altre condizioni o disturbi descritti nella presente), e quelli in cui la malattia, la condizione, o il disturbo deve essere prevenuto (ossia, riduzione della probabilità della manifestazione della malattia, del disturbo, o della condizione). Una quantità terapeuticamente efficace di uno qualsiasi dei composti descritti nella presente è

Marco Giovanni Mari
USBM-SP1-090

la quantità del composto che fornisce un beneficio terapeutico e/o profilattico statisticamente o clinicamente significativo al soggetto trattato.

Metodi per determinare l'efficacia di un agente terapeutico per trattare un disturbo ipercinetico sono realizzati di routine nella tecnica da un esperto nelle arti mediche e cliniche. A scopo di esempio, un soggetto con un disturbo ipercinetico può essere diagnosticato, monitorato e valutato mediante la scala dei movimenti involontari anomali (AIMS). L'AIMS è un esame neurologico strutturato che è stato sviluppato nel 1976 e che è stato usato ampiamente nelle valutazioni di disturbi del movimento. Consiste in sette distinti punteggi dei movimenti corporei involontari regionali che sono valutati su una scala da zero a quattro con zero che è classificato come nullo e quattro che è classificato come grave.

Composizioni farmaceutiche

La presente divulgazione fornisce una composizione farmaceutica che comprende l'inibitore di VMAT2 (2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-di-metossi-1,3,4,6,7,11b-esaidro-2H-pirido[2,1-a]iso-chinolin-2-il estere dell'acido (S)-2-ammino-3-metil-butirrico, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per uso in un metodo di trattamento di un disturbo da movimento ipercinetico in un soggetto umano che lo necessita, detto metodo comprendendo la somministrazione al soggetto umano dell'inibitore di VMAT2, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, ad una dose giornaliera

Marco Giovanni Mari
USBM-GPI-090

di 80 mg. Un eccipiente farmaceuticamente accettabile è un materiale non tossico e inattivo fisiologicamente e farmaceuticamente adeguato o un ingrediente che non interferisce con l'attività del principio attivo; un eccipiente può anche essere chiamato veicolo. I metodi di formulazione e gli eccipienti descritti nella presente sono esemplificativi e in nessun modo limitativi. Eccipienti farmaceuticamente accettabili sono ben noti nella tecnica farmaceutica e descritti, ad esempio, in Rowe et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients: A Comprehensive Guide to Uses, Properties, and Safety, 5a Ed., 2006, e in Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21a Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)). Eccipienti farmaceuticamente accettabili esemplificativi includono soluzione salina sterile e soluzione salina tamponata con fosfato a pH fisiologico. Conservanti, stabilizzanti, coloranti, tamponi, e simili possono essere forniti nella composizione farmaceutica. Inoltre, antiossidanti e agenti di sospensione possono anche essere usati.

Per composizioni formulate come soluzioni liquide, veicoli e/o diluenti accettabili includono soluzione salina e acqua sterile, e possono opzionalmente includere antiossidanti, tamponi, batterio- statici e altri additivi comuni. Le composizioni possono anche essere formulate come pillole, capsule, granuli, o compresse che contengono, oltre a un inibitore di VMAT2, diluenti, disperdenti e agenti tensioattivi, leganti e lubrificanti. Un esperto in questa tecnica può inoltre formulare l'inibitore di

Marco Giovanni Mari
USBM-GPT-090

VMAT2 in un modo adeguato, e secondo pratiche accettate quali quelle descritte in *Remington, supra*.

Come usato nella presente, somministrazione sistemica include metodi di somministrazione orale e parenterale. Per la somministrazione orale, composizioni farmaceutiche adeguate includono polveri, granuli, pillole, compresse, e capsule nonché liquidi, sciroppi, sospensioni ed emulsioni. Queste composizioni possono anche includere aromatizzanti, conservanti, agenti di sospensione, addensanti ed emulsionanti e altri additivi farmaceuticamente accettabili. Per la somministrazione parenterale, i composti della presente invenzione possono essere preparati in soluzioni per iniezioni acquose che possono contenere, oltre all'inibitore di VMAT2, tamponi, antiossidanti, batteriostatici e altri additivi comunemente impiegati in tali soluzioni.

Come descritto nella presente, dosi ottimali sono generalmente determinate usando modelli sperimentali e/o studi clinici. La dose ottimale può dipendere dalla massa corporea, dal peso, dal volume del sangue o altre singole caratteristiche del soggetto. Ad esempio, un esperto nelle arti mediche può considerare la condizione del soggetto, ossia lo stadio della malattia, la gravità dei sintomi provocati dalla malattia, lo stato di salute generale, nonché l'età, il sesso e il peso e altri fattori evidenti a un esperto nelle arti mediche. I soggetti possono essere generalmente monitorati per l'efficacia terapeutica

Marco Giovanni Mari
USBM-GPI-090

mediante valutazione clinica e utilizzando saggi adeguati per la condizione che viene trattata o prevenuta, i quali metodi (ad esempio, la valutazione AIMS) saranno noti agli esperti ordinari nella tecnica e sono descritti nella presente. La concentrazione di un composto che è somministrato a un soggetto può essere monitorata determinando la concentrazione del composto in un fluido biologico, ad esempio, nel sangue, frazione ematica (ad esempio, plasma, siero), e/o nell'urina, e/o altro campione biologico del soggetto. Qualsiasi metodo impiegato nella tecnica per rilevare il composto può essere usato per misurare la concentrazione del composto durante il corso di un regime terapeutico.

Formulazioni a rilascio prolungato di tetrabenazina e d₆-tetra-benazina sono note nella tecnica. Composizioni farmaceutiche a rilascio prolungato sono state descritte nelle pubblicazioni PCT WO 2010/018408, WO 2011/019956 e WO 2014/047167.

Le composizioni farmaceutiche descritte nella presente che comprendono l'inibitore di VMAT2 descritto nella presente possono essere somministrate a un soggetto che lo necessita mediante una tra parecchie vie che forniscono efficacemente una quantità efficace del composto. Tali vie di somministrazione includono, ad esempio, la via orale, parenterale, enterale, rettale, intranasale, buccale, sub-linguale, intramuscolare e transdermica.

ESEMPI

Marco Giovanni Mari
USBM-GPI-090

ESEMPIO 1

STUDI CLINICI UMANI - NBI-98854

I dati clinici di soggetti TD con somministrazioni di ripetute dosi di (2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetossi-1,3,4,6,7,11b-esaidro-2H-pirido[2,1-a]isochinolin-2-il estere dell'acido (S)-2-ammino-3-metil-butirrico a da 12,5 mg a 100 mg al giorno indicano che il farmaco è generalmente ben tollerato. L'efficacia è associata alle concentrazioni del metabolita attivo $[+]\alpha$ -diidrotetrabenazina. Un'analisi dell'esposizione-risposta indica che una concentrazione di 30 ng/mL nel plasma è un target adeguato. Esposizioni al di sopra di 60 ng/mL nel plasma forniscono scarso beneficio incrementale ma aumentano il rischio di eventi avversi che riflettono l'estensione della farmacologia di VMAT2. Esposizioni inferiori a 15 ng/mL sono subottimali tra la popolazione con TD generale.

L'esposizione osservata e la scala dei movimenti involontari anomali (AIMS) derivata da valutazioni video di uno studio clinico di fase 2 di (2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetossi-1,3,4,6,7,11b-esaidro-2H-pirido[2,1-a]isochinolin-2-il estere dell'acido (S)-2-ammino-3-metil-butirrico sono state impiegate per lo sviluppo di un rapporto esposizione-risposta. Un totale di 96 pazienti sono stati randomizzati al placebo (N=41) e (2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetossi-1,3,4,6,7,11b-esaidro-2H-pirido[2,1-a]isochinolin-2-il estere dell'acido (S)-2-ammino-3-metil-butirrico (o 25 mg, 50 mg o 75 mg, N=45). Trentotto pazienti riceventi (2R,3R,11bR)-3-

Marco Giovanni Mari
USBM-GPI-090

isobutil-9,10-dimetossi-1,3,4,6,7,11b-esaidro-2H-pirido[2,1-a]isochinolin-2-il estere dell'acido (S)-2-ammino-3-metil-butirrico avevano dati di PK disponibili per il metabolita $[+]\alpha$ -diidrotetrabenazina. Pertanto, i dati di un totale di 79 pazienti (41 placebo e 38 esposti al farmaco) sono stati usati nell'analisi AIMS dell'esposizione. L'AIMS derivata da valutazione video era disponibile al basale e alla settimana 6 in ogni paziente. La variazione in percentuale del basale alla settimana 6 è servita come sistema di misura della risposta. La concentrazione di $[+]\alpha$ -diidrotetrabenazina alla settimana 6 campionata a circa T_{max} era disponibile in ogni paziente e questo stato costante di C_{max} (ss) è stato usato come misura dell'esposizione.

I pazienti che avevano concentrazioni quantificabili di $[+]\alpha$ -diidrotetrabenazina sono stati divisi in quartili in base alla C_{max} ss della settimana 6. La C_{max} ss media e la riduzione di AIMS media dal basale sono state calcolate per ogni quartile. Questi quartili sono stati confrontati con pazienti placebo come mostrato nella seguente tabella.

	Concentrazione plasmatica media (C_{max} ss, ng/mL di $[+]\alpha$ -HTBZ)	Riduzione di AIMS media (settimana 6 rispetto al basale)
Placebo	0	2
1° quartile	15	33
2° quartile	29	70
3° quartile	42	65
4° quartile	93	52

Come è possibile osservare, l'AIMS dei pazienti placebo al

Marco Giovanni Mari
USBM-GPI-090

punto temporale della settimana 6 era sostanzialmente simile alla lettura basale. Il primo quartile di pazienti (i pazienti che presentavano la C_{max} ss minima di $[+]\alpha$ -HTBZ al punto temporale della settimana 6 indipendentemente dalla dose di NBI-98854 somministrata) presentava una C_{max} ss media di $[+]\alpha$ -HTBZ di circa 15 ng/mL e una riduzione modesta di AIMS di circa 33%. Il successivo quartile di pazienti presentava una C_{max} ss media di $[+]\alpha$ -HTBZ di circa 29 ng/mL e una riduzione massimale di AIMS di circa 70% dalla lettura basale. I pazienti ottenenti le concentrazioni massime di $[+]\alpha$ -HTBZ nei successivi 2 quartili non raggiungevano alcuna riduzione superiore dei sintomi TD come misurato dalla riduzione del punteggio AIMS medio rispetto ai pazienti del 2° quartile.

ESEMPIO 2

MANTENIMENTO DELLA CONCENTRAZIONE DI SOGLIA PLASMATICA DI $[+]\alpha$ -HTBZ IN PAZIENTI TRATTATI CON NBI-98854

NBI-98854 è stato somministrato oralmente una volta al giorno a una dose di 50 mg o 100 mg per 8 giorni a pazienti in una coorte multidose (n=13 per gruppo di dosaggio di 50 mg; n=4 per gruppo di dosaggio di 100 mg). I dati delle concentrazioni plasmatiche dei singoli soggetti per $(+)\alpha$ -HTBZ sono stati raccolti ai tempi programmati post-dose (0 ore, 2 ore, 4 ore, 6 ore, 8 ore, 12 ore, 16 ore, 24 ore, 48 ore, 96 ore, e 120 ore) il giorno 8 e presentati come dati della concentrazione plasmatica media (scala lineare) (si veda, la figura 1). Il giorno 8, il tempo mediano a

Marco Giovanni Mari
USBM-SP1-090

T_{max} per (+)a-HTBZ era di circa 4,0 ore per entrambe le dosi. Dopo che la concentrazione massima (C_{max}) è stata raggiunta, concentrazioni plasmatiche di (+)a-HTBZ sembravano diminuire e presentavano una $t_{1/2}$ apparente di circa 21 ore (dose da 50 mg) e circa 19 ore (dose da 100 mg). Come mostrato in figura 1, la dose da 50 mg di NBI-98854 sembrava mantenere un intervallo di concentrazione terapeutico desiderato tra circa 15 e circa 60 ng di (+)α-HTBZ per mL di plasma, al di sopra di una concentrazione soglia di circa 15 ng/mL per un periodo da circa 8 a circa 24 ore.

* * * * *

Marco Giovanni Mari
USBM-GPI-090

RIVENDICAZIONI

1. Composizione farmaceutica comprendente l'inibitore di VMAT2 (2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetossi-1,3,4,6,7,11b-esaidro-2H-pirido- [2,1-a]isochinolin-2-il estere dell'acido (S)-2-ammino-3-metil- butirrico, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per uso in un metodo di trattamento di un disturbo da movimento ipercinetico in un soggetto umano che lo necessita, detto metodo comprendendo la somministrazione al soggetto umano dell'inibitore di VMAT2, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in una dose giornaliera di 80 mg.

2. Composizione farmaceutica per uso secondo la rivendicazione 1, in cui il disturbo da movimento ipercinetico è discinesia tardiva.

3. Composizione farmaceutica per uso secondo la rivendicazione 1, in cui il disturbo da movimento ipercinetico è scelto dal gruppo che consiste di malattia di Huntington, discinesia tardiva, sindrome di Tourette, distonia, emiballismo, corea e tic.

4. Composizione farmaceutica per uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3, in cui la composizione farmaceutica comprende una formulazione a rilascio prolungato di inibitore di VMAT2.

5. Composizione farmaceutica per uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4, in cui l'inibitore di VMAT2 è (2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetossi-1,3,4,6,7,11b-esaidro-2H-

Marco Giovanni Mari
USBM-GPT-090

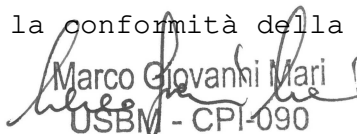
pirido[2,1-a]-isochinolin-2-il estere dell'acido (S)-2-ammino-3-metil-butirrico.

6. Composizione farmaceutica per uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 5, in cui il sale farmaceuticamente accettabile è il sale dicloridrato o ditosilato.

7. Composizione farmaceutica per uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6, in cui la composizione assume la forma di polvere, granulo, pillola, compressa, capsula, liquido, sciroppo, sospensione o emulsione adatta alla somministrazione orale.

8. Composizione farmaceutica per uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6, in cui la composizione viene somministrata al soggetto umano che lo necessita attraverso la via orale, parenterale, enterale, rettale, intranasale, buccale, sublinguale, intramuscolo o transdermica.

Si certifica la conformità della traduzione.


Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090


Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

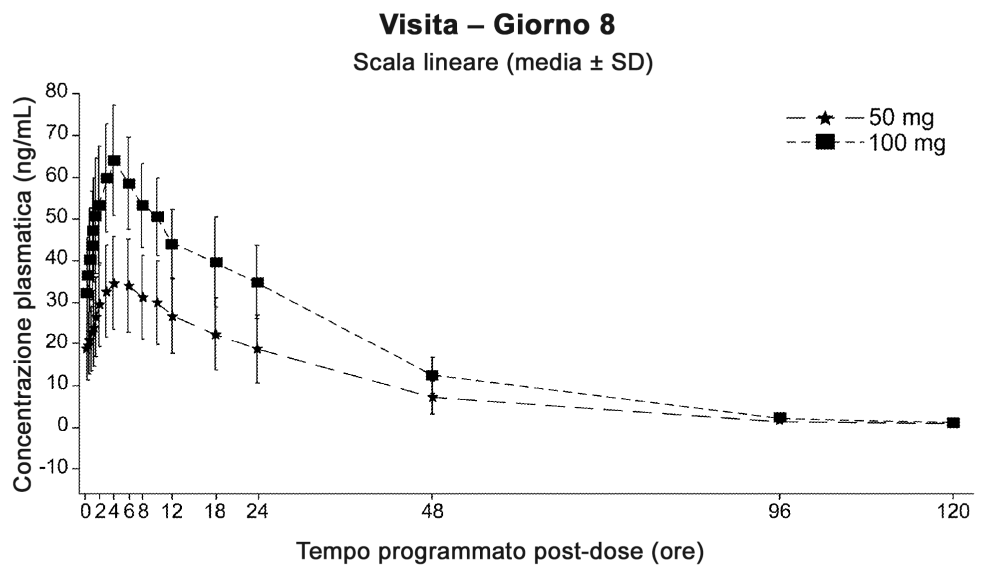


FIG. 1

Marco Giovanni Mari
USBM - GPI-090