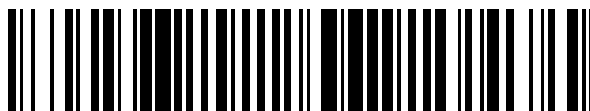


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 938**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4015** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61P 25/06** (2006.01)

**A61P 25/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.09.2008 E 08807065 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2013 EP 2194979**

54 Título: **Tratamiento de trastornos de dolor y del SNC**

30 Prioridad:

**06.09.2007 US 851229**

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

**25.04.2013**

73 Titular/es:

**XENOVA (100.0%)  
Building 11, 75 Fridrich Engels Street  
Moscow 105082 , RU**

72 Inventor/es:

**GRANIK, VLADIMIR G.;  
PARSHIN, VALERYI A. y  
SOROKINA, IRINA K.**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 401 938 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**

Tratamiento de trastornos de dolor y del SNC

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un método de tratamiento curativo y profiláctico de una persona que padece un trastorno del sistema nervioso central y periférico, y a medios correspondientes.

Antecedentes de la invención

*Tratamiento* tal como se usa en el presente documento comprende tratamiento curativo y tratamiento profiláctico.

*Curativo* tal como se usa en el presente documento se refiere a la eficacia en tratar episodios en curso (por ejemplo episodios depresivos en trastornos bipolares).

10 *Profiláctico* tal como se usa en el presente documento se refiere a la prevención de la aparición o la recurrencia o recaída de episodios (por ejemplo episodios depresivos o de dolor neuropático).

*Cantidad terapéuticamente eficaz* tal como se usa en el presente documento es la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provoca una respuesta médica o biológica deseada de un tejido, sistema, animal o ser humano buscada por un investigador o médico.

15 *Migraña* tal como se usa en el presente documento es un trastorno caracterizado por ataques recurrentes de cefalea que varían ampliamente en cuanto a intensidad, frecuencia y duración.

20 La cefalea es comúnmente unilateral y está frecuentemente asociada con anorexia, náuseas, vómitos, fonofobia y/o fotofobia. En algunos casos van precedidas por, o están asociadas con, alteraciones neurológicas y del estado de ánimo. La cefalea migrañosa puede durar desde aproximadamente 4 horas hasta aproximadamente 72 horas. La Sociedad Internacional de Cefaleas (1988) clasifica la migraña con aura (migraña clásica) y la migraña sin aura (migraña común) como los dos tipos principales de migraña. La migraña con aura consiste en una fase de cefalea precedida por síntomas visuales, sensoriales, del habla o motores característicos. En ausencia de tales síntomas, la cefalea se denomina migraña sin aura.

25 Las cifras de prevalencia en un año dependen principalmente de la edad y del sexo (Ferrari M D, Migraine. The Lancet (1998) 351:1043-1051; Sheffield R E, Migraine prevalence: a literature review. Headache (1998) 38: 595-601). El diez por ciento de la población general (el 6% de los hombres y el 15% de las mujeres) padece migraña. Picos de prevalencia: aproximadamente de 35 a 50 años de edad en mujeres y de 25 a 35 años de edad en hombres. Dentro del grupo de 10 a 19 años de edad, hay un marcado aumento de la prevalencia con la edad, con un pico a aproximadamente 14-16 años. Antes de la pubertad hay una equivalencia igual entre hombres y mujeres. 30 Entre los adultos, la razón de mujeres con respecto a hombres es de aproximadamente 2,5:1. Las tasas de prevalencia a un año para la migraña sin aura son de 1,5 a 7 veces superiores a las de migraña con aura.

35 El tratamiento de la migraña puede dividirse en cuatro tipos: medidas generales, terapia abortiva, medidas de alivio del dolor y tratamiento profiláctico (Silberstein S D, Preventive treatment of migraine: an overview. Cephalalgia (1997) 17:67-72; Diamond S y Diamond M L, Contemporary diagnosis and management of headache and migraine (1998), 1ª ed., Handbooks in Health Care Co., Newtown, Pa., EE.UU.; Diener H C. *et al.* A practical guide to the management and prevention of migraine. Drugs (1998) 56(5):811-824).

40 Las medidas generales pueden ser un programa de sueño regular, un programa de comidas regular, medidas dietéticas, etc. Hay una variedad de agentes que pueden usarse como tratamiento abortivo, que oscilan desde analgésicos simples, tales como ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), compuestos de ergotamina y antieméticos, hasta agonistas de serotonina (5-HT) recientemente desarrollados, tales como compuestos de triptano.

45 Las medidas de alivio del dolor pueden incluir la administración de AINE o analgésicos narcóticos y terapia de rescate. En cuanto a los tratamientos agudos hay una variedad de medicamentos que se usan en la profilaxis de la migraña. Habitualmente se administra tratamiento profiláctico diariamente durante meses o años. Debe considerarse para pacientes que tienen dos o más ataques de migraña al mes. Se han reconocido bloqueadores de receptores β-adrenérgicos, principalmente propranolol, por su eficacia en la prevención de migraña. Es igualmente eficaz el fármaco antiepiléptico divalproex de sodio. Otros compuestos son antidepresivos tricíclicos (amitriptilina), bloqueadores del canal de calcio (nifedipino, flunarizina, verapamilo), AINE (ketoprofeno, naproxeno), riboflavina (vitamina B2) y antagonistas de 5-HT.

50 Las teorías tradicionales de la patogénesis de la migraña incluyen la teoría vasogénica y la teoría neurogénica. Ninguna de esas teorías explica completamente todos los fenómenos clínicos observados durante un ataque de migraña.

Las opiniones actuales sobre la fisiopatología de la migraña tienen en cuenta acontecimientos tanto neurológicos como vasculares en el inicio de un ataque. Acontecimientos neurofisiológicos endógenos activan fibras trigémino-

vasculares en el tronco encefálico, con posterior liberación perivascular de potentes neuropéptidos vasoactivos. En experimentos con animales, estos neuropéptidos fomentan una respuesta de inflamación neurogénica, que consiste en vasodilatación y extravasación de plasma dural. Se ha descrito la depresión cortical propagada (CSD) como ondas que se propagan lentamente de inhibición de neuronas corticales asociadas con síntomas clínicos de aura. La CSD experimental puede activar el sistema trigémino-vascular en el tronco encefálico, proporcionando un posible vínculo entre aura y mecanismos de cefalea.

Hay algunas evidencias de que 5-HT actúa como neurotransmisor y mediador humoral en los componentes neural y vascular de la cefalea migrañosa. Los pacientes con migraña muestran una alteración sistémica del metabolismo de 5-HT.

Se plantea la teoría de que las personas propensas a migraña tienen un umbral reducido para la excitabilidad neuronal, posiblemente debido a una disminución de la actividad del neurotransmisor inhibitorio ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA). GABA reduce normalmente los efectos celulares del neurotransmisor serotonina (5-HT) y glutamato, ambos de los cuales parecen estar implicados en ataques de migraña.

Divalproex de sodio es un compuesto de coordinación estable que comprende valproato de sodio y ácido valproico en una razón molar de 1:1. Se ha notificado metabolismo de GABA alterado en pacientes con migraña y se encontraron cambios en los niveles de GABA cerebrospinales durante episodios de migraña. Se piensa que divalproex de sodio aumenta los niveles de ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) reduciendo su degradación. El aumento de la actividad de sistemas gabaérgicos puede influir sobre la generación de migraña directa o indirectamente mediante varios mecanismos. Posibles mecanismos indirectos incluyen disminución de la tasa de activación de las neuronas serotoninérgicas en el núcleo dorsal del rafe. El término "valproato" tal como se usa en el presente documento incluye ácido valproico y los derivados tales como valpromida, valproato de pivoxilo, valproato de magnesio, divalproex de sodio, valproato de sodio y semi-valproato de sodio. Se ha notificado que valproato aumenta los niveles cerebrales endógenos de encefalina, que desempeña un papel determinante en la analgesia.

Se ha postulado que valproato reduce niveles de aminoácidos excitadores en el cerebro, interfiriendo con CSD (Mathew N T *et al.*, Migraine prophylaxes with divalproex. Arch Neurol (1995) 52:281-286; Welch K M *et al.*, The concept of migraine as a state of central neuronal hyperexcitability. Neurol Clin (1990) 8:817-8281).

Los efectos secundarios más comunes notificados con valproato son náuseas, vómitos, indigestión, astenia, somnolencia, mareo, temblores, aumento de peso y alopecia. Dado que la mayoría de los efectos secundarios están relacionados con la dosis, el paciente y el médico deben plantear como objetivo la menor dosis terapéutica posible.

Valproato tiene un riesgo conocido de insuficiencia hepática, particularmente en niños pequeños. Se necesita realizar pruebas de la función hepática a intervalos regulares. Se ha notificado que valproato produce efectos teratogénicos tales como defectos del tubo neural.

No obstante, es preferible la prevención de un ataque de migraña con respecto a la supresión de un ataque, porque el tratamiento profiláctico permite al paciente mayor libertad de la enfermedad. Esto es especialmente cierto en casos más graves en los que los pacientes tienen una frecuencia superior de ataques. El objetivo final en todos los casos es la completa libertad de cualquier ataque adicional, lograda mediante tratamiento profiláctico continuo. Hasta ahora, tal objetivo sólo se ha logrado con valproato, pero a un gran coste de efectos secundarios tal como se mencionó anteriormente y contraindicaciones (por ejemplo interacciones con otros medicamentos y particularmente potencial de malformaciones congénitas).

Hay una auténtica necesidad de desarrollar otras alternativas y de proporcionar un compuesto con un margen terapéutico que sea más apropiado para el tratamiento y más particularmente para el tratamiento profiláctico de esta patología.

*Trastorno depresivo mayor (MDD)* tal como se usa en el presente documento es un trastorno común del estado de ánimo y afectivo caracterizado por uno o más episodios depresivos mayores. Estos episodios se definen mediante diagnóstico usando un síndrome basado en criterios indicado y descrito en Diagnostic and Statistical Manual Series, 4ª ed. (DSM-IV) (American Psychiatric Association Press, Washington, D.C., 1994). Estos episodios se diagnostican en un paciente humano si el paciente ha experimentado cinco síntomas de una lista de nueve categorías de síntomas cada día, o casi cada día, durante un periodo que dura al menos dos semanas. Debe estar presente al menos un síntoma o bien de la categoría 1 (que tiene un estado de ánimo triste, deprimido, vacío o irritable o que parece triste a otros) o bien de la categoría 2 (que experimenta pérdida de interés en, o placer por, actividades). Las otras categorías de síntomas incluyen: 3) cambio de peso y/o apetito, 4) insomnio o hipersomnio, 5) agitación o retardo psicomotor, 6) fatiga y/o pérdida de energía, 7) sensaciones de inutilidad y/o culpabilidad excesiva o inapropiada, 8) disminución de la capacidad para pensar o concentrarse y/o indecisión, y 9) pensamientos recurrentes de muerte o suicidio.

Los términos y códigos de diagnóstico de DSM-IV son trastorno depresivo mayor, episodio único (DSM IV-296.2) y trastorno depresivo mayor, recurrente (DSM IV-296.3).

Una variedad de agentes farmacológicos están disponibles para el tratamiento de la depresión. Se ha logrado un éxito significativo mediante el uso de inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS), inhibidores de la recaptación de norepinefrina (IRNE), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina combinados (IRSN), inhibidores de monoamina oxidasa (IMAO), inhibidores de fosfodiesterasa-4 (PDE4) u otros compuestos. Sin embargo, incluso con estas opciones disponibles, muchos pacientes no logran responder, o sólo responden parcialmente, al tratamiento. Adicionalmente, muchos de estos agentes presentan una aparición de actividad retrasada, de modo que se requiere que los pacientes se sometan a tratamiento durante semanas o meses antes de recibir beneficios. La mayoría de los antidepresivos actualmente disponibles tardan 2-3 semanas o más en provocar una respuesta.

Las terapias tradicionales también pueden tener efectos secundarios significativos. Por ejemplo, más de un tercio de los pacientes que toman IRS experimentan disfunción sexual. Otros efectos secundarios problemáticos incluyen alteraciones gastrointestinales, con frecuencia manifestadas como náuseas y ocasionalmente vómitos, agitación, insomnio, aumento de peso, aparición de diabetes, prolongación del intervalo de frecuencia cardíaca corregido (QTc), agranulocitosis, etc. Los pacientes depresivos que también padecen trastornos psicóticos (por ejemplo esquizofrenia) también experimentan algunas veces efectos secundarios extrapiramidales. Estos efectos secundarios con frecuencia disuaden a los pacientes de seguir el régimen terapéutico recomendado.

Sigue habiendo una necesidad de desarrollar terapias mejoradas para el tratamiento de la depresión y/u otros trastornos del estado de ánimo.

La depresión es común en personas con epilepsia. Varios anticonvulsivos están implicados en causar depresión. Se notifica que todas las clases de antidepresivos son satisfactorias para tratar depresión relacionada con la epilepsia, pero también pueden, en un grado variable, reducir el control de la convulsión y por tanto plantean una dificultad para tratar la depresión en epilepsia (Lowe, A, The Impact of Depression. www.epilepsy.ca). Se ha notificado que el anticonvulsivo levetiracetam induce depresión, y se han sugerido mecanismos patogénicos comunes para depresión y epilepsia (Wier, L M *et al.*, Depression in Epilepsy. A New Look at This Disorder. J clin psychiatry (2006) 67(7):1159-1160).

*Fibromialgia* tal como se usa en el presente documento es un síndrome crónico caracterizado por dolor difuso o específico de músculos, articulaciones y/o huesos, fatiga y una amplia gama de otros síntomas. Recientes estudios sugieren que las personas con fibromialgia pueden estar genéticamente predispuestas. Afecta más a mujeres que a hombres, con una razón de 9:1 según criterios de ACR (American College of Rheumatology). Se observa fibromialgia en el 3-6% de la población general, y se diagnostica con la mayor frecuencia en individuos de entre 20 y 50 años de edad. La naturaleza de la fibromialgia no se entiende bien, con muchos médicos frustrados impulsados a acusar a sus pacientes de fingir la enfermedad. Hay pocos tratamientos disponibles, si es que hay alguno. Aunque no hay ninguna cura, la enfermedad en sí misma no es ni potencialmente mortal ni progresiva, aunque el grado de los síntomas puede variar enormemente de un día a otro con periodos de exacerbación (empeoramiento intenso de los síntomas) o de remisión.

El síntoma principal de la fibromialgia es dolor extendido, difuso, que con frecuencia incluye sensibilidad agudizada de la piel, hormigueo en la piel (con frecuencia similar a agujas), dolor en los tejidos musculares, espasmos musculares prolongados, debilidad en las extremidades y dolor nervioso. Las alteraciones del sueño crónicas también son características de fibromialgia; no es inusual que los pacientes experimenten periodos extendidos (dos horas o más) de inercia del sueño.

Otros síntomas con frecuencia atribuidos a la fibromialgia son fatiga física, síndrome del intestino irritable, síntomas genitourinarios tales como los asociados con el estado de vejiga crónico, cistitis intersticial, trastornos dermatológicos, cefaleas, espasmos mioclónicos e hipoglucemia sintomática. Aunque es común en personas con fibromialgia que el dolor se extienda, también puede localizarse en zonas tales como los hombros, cuello, espalda, caderas u otras zonas.

La fibromialgia puede comenzar como resultado de un traumatismo (tal como un accidente de tráfico) o cirugía mayor, pero actualmente no hay ninguna correlación fuerte conocida entre ningún tipo específico de activador y el posterior inicio de fibromialgia. Los síntomas pueden tener una aparición lenta, y muchos pacientes tienen síntomas leves que comienzan en la infancia, tales como dolores crecientes. Los síntomas se agravan con frecuencia por enfermedades no relacionadas o cambios en el clima. Pueden volverse más tolerables o menos tolerables en ciclos diarios o anuales; sin embargo, muchas personas con fibromialgia encuentran que, al menos parte del tiempo, el estado les impide realizar actividades normales tales como conducir un coche o subir escaleras. El síndrome no provoca inflamación como se presenta en la artritis, pero se sabe que tratamientos antiinflamatorios, tales como ibuprofeno, reducen temporalmente los síntomas de dolor en algunas personas.

Como con muchos otros trastornos orgánicos reumatológicos y de tejido blando, no hay una cura para la fibromialgia. Sin embargo, hay cada vez más interés e investigación que ha conducido a mejoras en el tratamiento. El tratamiento oscila desde medicación con prescripción sintomática hasta medicina alternativa y complementaria. Pueden usarse dosis bajas de antidepresivos para reducir las alteraciones del sueño algunas veces asociadas con fibromialgia y algunos médicos creen que ayudan a corregir problemas del sueño que pueden exacerbar los síntomas del estado.

Los nuevos fármacos que reivindican eficacia sobre el dolor de fibromialgia y otros síntomas incluyen milnacipran, gabapentina, meloxicam y pregabalina, pero ninguno de ellos representa un gran avance en el tratamiento de la fibromialgia

5 *Trastorno bipolar* tal como se usa en el presente documento se define como trastorno del estado de ánimo (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV TM), 4ª ed., American Psychiatry Association, Washington, D.C., 1994). El trastorno bipolar se caracteriza generalmente por episodios activados espontáneamente, repetidos (es decir al menos dos) en los que la hiperexcitabilidad, actividad y estado de ánimo del paciente se ven significativamente alterados, consistiendo esta alteración en algunas ocasiones en una elevación del estado de ánimo y aumento de la energía y actividad (manía o hipomanía), y en otras ocasiones en una bajada del estado de ánimo y reducción de la energía y actividad (depresión).

Los trastornos bipolares se separan en cuatro categorías principales: trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, ciclotimia y trastornos bipolares no especificados de otro modo.

La característica esencial de trastorno bipolar I es un transcurso clínico que se caracteriza por uno o más episodios maníacos alternados con uno o más episodios depresivos mayores.

15 La característica esencial de trastornos bipolares II es un transcurso clínico que se caracteriza por uno o más episodios depresivos mayores acompañados por al menos un episodio hipomaniaco. No hay episodios maníacos completos o mixtos presentes.

20 *Ciclotimia* tal como se usa en el presente documento es un estado caracterizado por numerosos periodos de síntomas hipomaniacos que no cumplen los criterios de un episodio maníaco y periodos de síntomas depresivos que no cumplen los criterios de síntomas o duración para un episodio depresivo mayor.

25 Puede diagnosticarse trastorno bipolar no especificado de otro modo además del diagnóstico de esquizofrenia, trastornos delirantes o trastorno psicótico no especificado de otro modo. Si hay una alternancia muy rápida (a lo largo de días) entre síntomas maníacos y síntomas depresivos (por ejemplo varios días de síntomas puramente maníacos seguidos por varios días de síntomas puramente depresivos) que no cumplen criterios de duración mínima para un episodio maníaco o episodio depresivo mayor, el diagnóstico es trastornos bipolares no especificados de otro modo.

*Episodio maníaco* tal como se usa en el presente documento es un periodo de tiempo diferenciado durante el cual hay un estado de ánimo anómalo y persistentemente elevado, eufórico y/o irritable con signos de habla apresurada y agitación psicomotora.

30 *Hipomanía* tal como se usa en el presente documento es un episodio maníaco secundario o menos extremo, con un grado menor de intensidad.

*Episodio depresivo mayor* tal como se usa en el presente documento es un periodo de al menos dos semanas durante el cual hay un estado de ánimo deprimido y/o pérdida de interés o placer en casi todas las actividades con signos de concentración afectada y retardo psicomotor.

35 *Episodio mixto* tal como se usa en el presente documento es un periodo de tiempo (que dura al menos una semana) en el cual se cumplen los criterios tanto para un episodio maníaco como para un episodio depresivo mayor casi todos los días.

*Recaída de depresión* tal como se usa en el presente documento es un episodio de trastorno depresivo mayor que se produce en el plazo de seis meses desde o bien la respuesta o bien la remisión.

40 Durante varias décadas, el tratamiento de manía y recurrencias maníacas en trastornos bipolares se ha basado esencialmente en el uso de sales de litio, por ejemplo sulfato de litio, carbonato de litio y citrato de litio. En los últimos años, la incompleta protección y tolerancia proporcionada por el uso a largo plazo de Li<sup>+</sup> para trastornos bipolares ha conducido a que se consideren tratamientos alternativos. Estudios clínicos indican que durante la fase aguda del trastorno bipolar, hasta el 40% de los pacientes no responden satisfactoriamente al tratamiento con litio (Gustavo A. *et al.*, Anticonvulsants for treatment of manic depression. *Current Drug Therapy* (1989) 56(8)).

Se han observado varios problemas de seguridad vinculados al uso a largo plazo de sales de litio. Así, se producen nefropatía intersticial crónica, poliuria, diabetes insípida o diabetes insípida nefrogénica en el 25% de los sujetos tratados a lo largo de un periodo de más de dos años. Además, el uso normal de sales de litio induce frecuentemente disartria, temblores, ataxia, hipotiroidismo (el 30% de los sujetos en los dos primeros años) e impotencia.

50 Uno de los tratamientos alternativos más comunes es el uso de valproato, que se ha mostrado que tiene actividad antimaniaca y también puede tener actividad de estabilización del estado de ánimo. Sin embargo, los resultados obtenidos aún no son satisfactorios, y además valproato induce fácilmente una variedad de efectos secundarios. Los efectos secundarios habituales de valproato se refieren al sistema gastrointestinal, tales como náuseas, vómitos, anorexia y diarrea, tal como se describió en el párrafo anterior.

Hay una auténtica necesidad de desarrollar otras alternativas a las sales de litio y a valproato para evitar sus numerosos efectos secundarios y de proporcionar un compuesto con un margen terapéutico, que sea más apropiado para el tratamiento de esta patología. *Dolor crónico* tal como se usa en el presente documento es un estado diferenciado de dolor agudo. Se define convencionalmente como dolor que persiste más allá del tiempo normal de curación, el dolor crónico también puede considerarse crónico en el momento en que el individuo se da cuenta de que el dolor va a ser persistente durante el futuro previsible. Es probable que la mayoría de los síntomas de dolor crónico impliquen un componente neuropático, que es habitualmente más difícil de tratar que dolor somático agudo.

Los mejores ejemplos de síndromes de dolor predominantemente neuropático son neuropatía periférica diabética y neuralgia posherpética. El dolor también está presente muchas veces en enfermedades tales como diabetes, VIH y hepatitis. Un síndrome de dolor crónico principalmente somático se muestra a modo de ejemplo por pacientes con artritis reumatoide u otras enfermedades reumatológicas. Por otro lado, el síndrome de dolor crónico más común que implica dolor relacionado con lesión de espalda con frecuencia implica sistemas de múltiples órganos. La otra causa principal de dolor crónico es el cáncer, que se conoce por su capacidad para cruzar límites tisulares y dañar o comprimir una variedad de sistemas de órganos. Por tanto, la mayoría de los pacientes con lesión de espalda y con cáncer tienen dolor relacionado con mecanismos tanto somáticos como neuropáticos (Hansen H C. "Treatment of chronic Pain With Antiepileptic Drugs: A New Era" South Medical Journal-Southern Medical Association (1999) 92(7):642-649).

*Dolor neuropático* tal como se usa en el presente documento es dolor iniciado por un cambio patológico en un nervio, que señala la presencia de un estímulo nocivo cuando no existe tal estímulo reconocible, dando lugar a una falsa sensación de dolor. En otras palabras, parece que se ha encendido el sistema de dolor y no puede apagarse a sí mismo. El dolor neuropático puede relacionarse con lesiones de nervios periféricos o centrales (médula espinal o cerebro) o disfunción en el sistema nervioso. El dolor neuropático puede manifestarse como resultado de estados tales como lesión nerviosa (por ejemplo cirugía, accidente, amputación), traumatismo que afecta a la extremidad (con o sin lesiones nerviosas obvias), enfermedades que afectan al sistema nervioso, infarto relacionado con el sistema nervioso, función nerviosa anómala, trastornos de dolor radicular y espinal.

*Lesión nerviosa* tal como se usa en el presente documento es un estado que da lugar a sensación de dolor tal como dolor fantasma (dolor relacionado con la extremidad amputada), dolor de muñón (dolor en el sitio de amputación), extremidad fantasma (sensaciones no dolorosas relacionadas con la extremidad amputada), dolor posoperatorio, síndrome de dolor talámico (dolor central tras accidente cerebrovascular). Por *traumatismo que afecta a una extremidad* tal como se usa en el presente documento quiere decirse un estado seleccionado de distrofia sintomática refleja, causalgia. Por *enfermedades que afectan al sistema nervioso* tal como se usa en el presente documento quiere decirse un estado seleccionado de neuropatía diabética y otras neuropatías, neuralgia trigeminal (TN), neuralgia posherpética (PHN), esclerosis múltiple, neuropatía relacionada con el SIDA, neuropatía relacionada con cáncer (neuropatía secundaria a quimioterapia) (Troel S y Jensen M D, Mechanisms of Neurophatic Pain. Pain (1996) 77-86).

Los dolores crónicos y/o neuropáticos siguen siendo los síndromes de dolor que son más difíciles de tratar y hay una auténtica necesidad de desarrollar principios activos novedosos.

Durante casi treinta años, se ha avanzado muy poco en el tratamiento farmacológico de dolor crónico y dolor neuropático y sigue estando limitado al uso de antidepresivos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), anestésicos locales y anticonvulsivos.

Varios anticonvulsivos, tales como valproato y carbamazepina, presentan actividad en el tratamiento de estos estados de dolor, pero otros tales como pentobarbital son ineficaces (Fields H L *et al.*, Excitability Blockers: anticonvulsants and low concentration local anesthetics in the treatment of chronic pain, en: Dickenson A J and Besson J-M (eds). Handbook of Experimental Pharmacology vol. 130, 93-116. The Pharmacology of Pain. Springer Verlag, Berlín 1997; Hansen H C., citado anteriormente).

Carbamazepina, un fármaco antiepiléptico, actúa como referencia para estudios farmacológicos en el campo de dolor crónico o neuropático. Tiene actividad diferenciada en la inhibición de hiperalgesia o dolor inducido artificialmente. Sin embargo, estudios farmacológicos han confirmado que la curva de dosis-actividad no sólo invierte el dolor hasta el umbral de control (inversión de hiperalgesia), sino que va más allá e induce desensibilización parcial en sujetos tratados. Por tanto con un umbral de sensibilidad que es superior al normal, el paciente será mucho menos sensible a agresiones externas tales como calor, rozaduras o similares, y por tanto correrá el riesgo de lesionarse o quemarse a sí mismo.

Deben tomarse precauciones considerables cuando se usa carbamazepina, que es un tratamiento de primera línea, ya que la diferencia entre la dosis terapéutica y la dosis que induce efectos secundarios es extremadamente pequeña. Además, la posología que induce estos efectos varía dependiendo del paciente. Por tanto el médico debe ser extremadamente atento cuando ajusta las dosis a cada individuo tratado. Los efectos secundarios pueden incluir sedación, ataxia, mareo, visión borrosa, también náuseas y vómitos. Además, aproximadamente el 10% de los pacientes muestran leucopenia leve (Fields H L *et al.*, Excitability Blockers 93-116).

La patente rusa n.º 2144918 da a conocer el anticonvulsivo 3-[(bencilamino)-metiliden]-pirrolidin-2,4-diona, un derivado de ácido tetrámico; en la patente rusa n.º 2223266 se describe un método mejorado para su preparación.

- 5 Se ha encontrado que derivados de 3-etilidenpirrolidin-2,4-diona dados a conocer en la patente japonesa n.º 49020332 son eficaces contra microorganismos fúngicos y bacterianos. Se dan a conocer pirrolidindionas similares en la patente japonesa n.º 48034741 como anticonvulsivos y tranquilizantes. Se dan a conocer otras pirrolidindionas en las patentes japonesas n.ºs 48028465 y 52010266 como agentes anticancerígenos y herbicidas, respectivamente. Se dan a conocer 3-(1'-anilinoetiliden)pirrolidin-2,4-dionas 5-sustituidas como agentes antitumorales (Yuki, H *et al.*, Gann 62;3 (1971) 199-206).

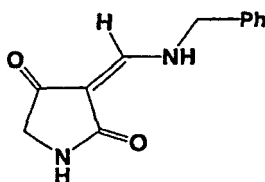
Objetos de la invención

- 10 Un objeto de la invención es proporcionar un compuesto para su uso en un método de tratamiento curativo o profiláctico de una persona que padece un trastorno del sistema nervioso periférico o central o que corre el riesgo de desarrollar tal trastorno.

Objetos adicionales de la invención resultarán evidentes a partir del siguiente sumario de la invención, la descripción de realizaciones preferidas de la misma y las reivindicaciones adjuntas.

- 15 Sumario de la invención

Según la presente invención se proporciona un compuesto para su uso en un método de tratamiento curativo o profiláctico de una persona que padece un estado o trastorno del sistema nervioso central o periférico o que corre el riesgo de desarrollar tal estado o trastorno, siendo el compuesto 3-(fenilmetil-amino-metilen)pirrolidin-2,4-diona (I)



( I )

- 20 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. El compuesto de la invención tal como se prepara mediante el método dado a conocer en la patente rusa n.º 2144918 es una mezcla aproximadamente 1:1 de isómeros cis/trans con respecto al doble enlace carbono-carbono. La presente invención comprende 3-(fenilmetil-amino-metilen)pirrolidin-2,4-diona en cualquier razón de isómeros cis/trans así como en forma de isómeros cis y trans puros.

- 25 Según la invención el estado o trastorno del sistema nervioso central o periférico se selecciona de dolor neuropático, dolor crónico, migraña, fibromialgia, trastorno bipolar y trastorno depresivo.

Se dan a conocer realizaciones preferidas de la invención en las reivindicaciones adjuntas 2 a 9.

- 30 La administración de 3-(fenilmetil-amino-metilen)pirrolidin-2,4-diona (I) o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma en el método de la invención es preferiblemente para la absorción gastrointestinal, en particular por vía oral o rectal, tal como en forma de un comprimido, cápsula, pastilla para chupar, supositorio y similares. También está dentro del alcance de la invención proporcionar formulaciones líquidas, en particular formulaciones acuosas, para administración oral. Una vía de administración preferida adicional es mediante inyección intravenosa o intramuscular en un portador líquido tal como solución salina fisiológica.

- 35 Una dosificación diaria de 3-(fenilmetil-amino-metilen)pirrolidin-2,4-diona (I) o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma administrada al paciente puede encontrarse dentro de un amplio intervalo de concentraciones y depende de una variedad de factores tales como el sexo, la edad, el peso y el estado médico del paciente, así como del método de administración. Se determina mejor por el médico encargado. Una dosis diaria preferida de 3-(fenilmetil-amino-metilen)pirrolidin-2,4-diona (I) o una cantidad molar correspondiente de una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma para una persona adulta es de desde 200 mg hasta 40 800 mg. La cantidad de principio activo en composiciones para administración oral es de al menos el 0,5% en peso y puede ser de hasta el 80% en peso con respecto al peso de la composición. Un comprimido adecuado para administración oral que comprende aproximadamente el 50 por ciento en peso de 3-(fenilmetil-amino-metilen)pirrolidin-2,4-diona (I) se da a conocer en la patente rusa n.º 2144917, que se incorpora en el presente documento como referencia. Otras composiciones de cápsulas y comprimidos adecuadas para administración oral se dan a conocer en la patente rusa n.º 2223216, que se incorpora en el presente documento como referencia.

Ahora se explicará la invención con más detalle mediante referencia a realizaciones preferidas pero no limitativas.

Descripción de realizaciones preferidas de la invención

La eficacia terapéutica de los compuestos de la invención con respecto a los estados a los que se refiere se respalda mediante los siguientes ejemplos.

#### Efecto analgésico

##### **EJEMPLO 1**

5 *Prueba de placa caliente.* Se usaron ratones macho que pesaban desde 25 hasta 30 g en esta prueba. Se usó la técnica térmica (medidor de analgesia de placa caliente) para evaluar el efecto analgésico tras la inyección de fármacos o solución salina. Se mantuvo la superficie de la placa a una temperatura de  $55,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Se determinó el efecto analgésico 30 min. tras la inyección de compuesto. Se registró como latencia de respuesta al dolor el tiempo (en segundos) hasta o bien lamerse la pata trasera o bien saltar. Para evitar la probabilidad de tolerancia de ratones a la placa caliente, todos los ratones se expusieron a la placa caliente sólo una vez a lo largo de todo el experimento. Los ratones sólo se expusieron a la placa caliente una vez, o bien antes o bien después de la inyección de fármaco.

En esta prueba de placa caliente el derivado tetrámico de la invención muestra un efecto analgésico tras la administración peroral en ratones a una dosis de 50 mg/kg. Se observó un efecto similar con fenitoína y valproato a 100 y 500 mg/kg respectivamente.

##### **EJEMPLO 2**

20 *Prueba de retirada de la cola.* Se llevó a cabo la prueba de retirada de la cola, usando una fuente de calor radiante, para estudiar la antinocicepción. Se colocó cada ratón en un tubo acrílico y se depositó su cola transversalmente sobre un alambre Nichrome™, que se calentó mediante el paso de una corriente eléctrica. Se mantuvo la intensidad de la corriente a 5 mA. Se examinaron todos los animales para detectar la respuesta de retirada de la cola. Sólo los que mostraban una retirada en el plazo de 4 s se incluyeron en el estudio. Tras 1 h desde la administración de la dosis final, se sometieron los ratones a tres pruebas de retirada de la cola.

En esta prueba de retirada de la cola, el derivado tetrámico de la invención muestra un efecto analgésico tras la administración peroral.

25 A las mayores dosis sometidas a prueba (500 mg/kg), el derivado tetrámico de la invención muestra un efecto analgésico relativamente mejor en comparación con fenitoína y valproato (100 y 500 mg/kg respectivamente). Todos los datos se compararon con el mismo grupo control.

##### **EJEMPLO 3**

30 *Prueba de la pezuña de formalina.* Los ratones recibieron una inyección de formalina (al 4,5%, 20  $\mu\text{l}$ ) en la pezuña trasera izquierda. La irritación provocada por la inyección de formalina provoca una respuesta de comportamiento bifásica característica tal como se cuantifica mediante la cantidad de tiempo que pasan lamiéndose la pezuña lesionada. La primera fase (~5-10 minutos) representa la irrigación química directa, y se piensa que la segunda fase (~20-30 minutos) representa dolor de origen neuropático (Tjølsen A *et al.* Pain (1992) 51:5-17). Las dos fases están separadas por un periodo quiescente en el que el comportamiento vuelve al normal. Se evalúa la eficacia de compuestos de prueba para reducir los estímulos dolorosos contando la cantidad de tiempo que pasa lamiéndose la pezuña lesionada en las dos fases.

35 En esta prueba de inhibición del comportamiento de dolor, el derivado tetrámico de la invención presenta una reducción del 5% en la puntuación del dolor en la fase crónica a una dosis de 30 mg/kg. Se observó una reducción similar con gabapentina y morfina a 20 mg/kg y 1,25 mg/kg, respectivamente, en comparación con el control.

#### Depresión

##### **EJEMPLO 4**

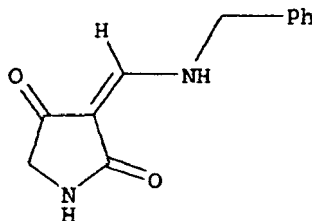
40 *Prueba de natación forzada.* El aparato de prueba consistió en un tanque cilíndrico de plástico transparente, de 35 cm de altura y 25 cm de diámetro, que se llenó hasta una profundidad de 25 cm con agua del grifo equilibrada durante la noche hasta temperatura ambiente ( $24^{\circ}\text{C}$ ). Una placa de vidrio cubría la parte superior del tanque para evitar escapes mientras el ratón estaba nadando. Se sustituyó el agua en el tanque por agua fresca a temperatura ambiente tras haber sometido a prueba a tres ratones. Para habituar al ratón, se le forzó a nadar en el tanque durante 15 min., después se le retiró y se le secó con toalla y una lámpara de calor, y se le devolvió a su jaula. Veinticuatro horas después, se devolvió el ratón al tanque y se le dejó nadar durante 5 min. mientras se registraba su actividad de natación mediante una cámara de vídeo, montada encima del tanque. Después de esto, se secó al ratón y se le devolvió a su jaula. Los criterios de valoración de la prueba fueron el tiempo total que pasó flotando en una posición inmóvil, sin golpear con las articulaciones (nadar) (Porsolt *et al.* Nature (1977) 266:730-732).

En esta prueba, se observó un efecto antidepressivo significativo del derivado tetrámico de la invención tras la administración de 100 mg/kg. Fenobarbital, carbamazepina y valproato de sodio mostraron un efecto significativo tras la administración de 25, 50 y 250 mg/kg, respectivamente. Los animales en cada grupo experimental sirvieron como su propio control.



## REIVINDICACIONES

1. 3-(Fenilmetil-aminometil)-pirrolidin-2,4-diona (I)



- 5 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en un método de tratamiento curativo o profiláctico de una persona que padece un estado o trastorno del sistema nervioso central o periférico o que corre el riesgo de desarrollar tal estado o trastorno, seleccionándose el estado o trastorno del sistema nervioso central o periférico de dolor neuropático, dolor crónico, migraña, fibromialgia, trastorno bipolar y trastorno depresivo.
- 10 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el dolor neuropático se selecciona de dolor relacionado con neuropatía diabética, dolor relacionado con enfermedad de VIH, dolor relacionado con hepatitis y dolor relacionado con neuropatía posherpética.
3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el dolor crónico se selecciona de dolor posoperatorio, dolor por cáncer y dolor crónico resistente.
4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que la migraña se selecciona de migraña sin aura, migraña con aura, migraña oftalmopléjica, migraña retiniana, migraña infantil, estado migrañoso e infarto migrañoso.
- 15 5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho trastorno del sistema nervioso central es un trastorno bipolar, y es trastorno bipolar I seleccionado del grupo que consiste en trastorno bipolar acompañado por un episodio reciente hipomaniaco, maniaco, mixto, deprimido e inespecífico, o trastorno bipolar II seleccionado de trastorno bipolar con episodios depresivos mayores recurrentes incluyendo episodios hipomaniacos y trastorno ciclotímico.
- 20 6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho trastorno bipolar es depresión bipolar o trastorno bipolar resistente al tratamiento.
7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho trastorno depresivo se selecciona de trastorno depresivo mayor, recaída de depresión, depresión recurrente y depresión resistente.
8. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho estado o trastorno es migraña.
- 25 9. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho estado o trastorno es fibromialgia.