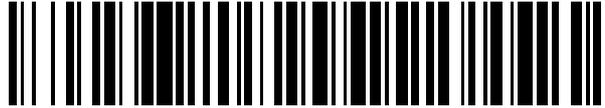


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 544 840**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/137** (2006.01)

**A61P 25/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2012 E 12730052 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2015 EP 2714025**

54 Título: **Clenbuterol para su uso en el tratamiento del autismo**

30 Prioridad:

**03.06.2011 PL 39511211**

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

**04.09.2015**

73 Titular/es:

**STOWARZYSZENIE SW. CELESTYNA (50.0%)**

**Mikoszów 27**

**57-100 Strzelin, PL y**

**KOBEL-BUYS, KRYSZYNA (50.0%)**

72 Inventor/es:

**KOBEL-BUYS, KRYSZYNA**

74 Agente/Representante:

**TEMIÑO CENICEROS, Ignacio**

**ES 2 544 840 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

Clenbuterol para su uso en el tratamiento del autismo.

- 5 La invención se refiere a clenbuterol para un nuevo uso en el tratamiento del autismo, en particular autismo pediátrico.

Estudios en niños indican que el espectro autista es una gama moderadamente frecuente y heterogénea de afecciones clasificadas como trastornos generalizados del desarrollo, presente en 3-6 de 1.000 niños nacidos vivos.

- 10 El autismo se caracteriza por anomalías en 3 dominios: 1. integración social, 2. lenguaje, comunicación y juego, 3. ámbito de aplicación de intereses y actividades. Estos trastornos del desarrollo constituyen un importante problema social. Un aumento en la incidencia de autismo en los últimos años ha estimulado la investigación sobre nuevas opciones de tratamiento para este síndrome. Los métodos de terapia pedagógica, psicológica y logopedia constituyen una parte esencial de la terapia, mientras que los métodos psicomotrices y sensomotores son  
15 complementarios. En los últimos años se ha observado un progreso en la investigación sobre métodos farmacológicos de tratamiento del autismo y sus síntomas. Los estudios se centraron en la administración de medicamentos que demostraron ser eficaces en el tratamiento de ciertos síntomas y conductas que también se observan en personas con autismo, tales como trastornos de atención, ansiedad e hiperactividad. Los medicamentos aplicados fueron inhibidores selectivos de la recaptación de monoaminas selectiva (clomipramina,  
20 fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina y sertralina), usados en el tratamiento de ciertos síntomas que coexisten con el autismo, tales como depresión, ansiedad y actividades obsesivo compulsivas.

- En los últimos años, los medicamentos más investigados comúnmente en el contexto del tratamiento de autismo fueron los antipsicóticos, que reducen la hiperactividad, conductas estereotipadas, retraimiento y agresión en niños  
25 autistas. Los medicamentos más usados comúnmente en este grupo incluyen aripiprazol, risperidona y olanzapina. Desafortunadamente, al igual que los antidepresivos, estos medicamentos producen efectos adversos, incluyendo la reducción de la actividad y sedación.

- También se usaron estimulantes para disminuir la hiperactividad de los niños autistas; sin embargo, a menudo se  
30 observaron efectos adversos contrarios.

- La solicitud de patente US2005222272 revela un método de tratamiento del autismo, incluyendo la administración de una cantidad eficaz de un medicamento que se describe como antagonista del receptor NMDA (N-metil-D-aspartato activado), o su sal farmacéuticamente aceptable, preferiblemente en dosis de aproximadamente 1 mg a  
35 aproximadamente 100 mg al día. La aplicación de varios compuestos de este grupo mejoraron las funciones ejecutivas frontales relacionadas con los síntomas de autismo, incluyendo la expresión del habla y reducción de la perseveración.

- La solicitud de patente US20100130566 se refiere al tratamiento del trastorno del espectro autista (TEA), incluyendo el autismo, usando agentes que activan el sistema noradrenérgico del locus coeruleus (LC-NA) en el cerebro. Sin embargo, no se proporciona en el documento ningún ejemplo de los efectos específicos de este tratamiento.

- Finnegan y col. desvelan en Eur. J. Pharm., 134, 131-136 (1987) que el clenbuterol puede ser útil en el tratamiento de la depresión.  
45

Brzecki y col. indican en New Medicine 6(1), 29-34 (2003) que clenbuterol puede usarse en niños para el tratamiento de algunas patologías del SNC y el sistema nervioso periférico, especialmente hiperirritabilidad motora y parestesia.

- Inesperadamente, resultó que la administración de cantidades eficaces de clenbuterol o su sal farmacéuticamente eficaz parece aliviar prácticamente los trastornos funcionales relacionados con el TEA. Además, no se observó ningún efecto adverso relacionado con los medicamentos usados previamente en el tratamiento del autismo con una administración a largo plazo de clenbuterol o su sal farmacéuticamente aceptable.  
50

- Clenbuterol ((*RS*)-1-(4-amino-3,5-diclorofenil)-2-(terc-butilamino)etanol) es un agonista del receptor  $\beta_2$ -adrenérgico.  
55 Cuando está presente en la sangre, estimula los receptores adrenérgicos en los músculos y aumenta el metabolismo de los carbohidratos y las grasas, así como el metabolismo y la síntesis de proteínas en los músculos estriados. Aparte de su actividad conocida (y aplicada en el tratamiento) en los músculos lisos del árbol bronquial y los vasos sanguíneos, clenbuterol aumenta la masa y fuerza de los músculos.

En los últimos años, la actividad neuroprotectora central de este  $\beta_2$ -adrenomimético se ha confirmado en niños con trastornos del movimiento central en el transcurso de la parálisis cerebral. Los efectos del clenbuterol sobre el sistema nervioso central incluyen la modulación de los neurotransmisores, regulación del metabolismo celular y la estabilización de las membranas celulares. De esta manera puede mejorar ciertos trastornos neuropsicológicos.

5

El objetivo de esta invención es proporcionar un alivio eficaz y seguro y el tratamiento del autismo, incluyendo los síntomas autistas, sin efectos adversos.

El objeto de la invención es Clenbuterol, o su sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento del autismo, en particular autismo pediátrico. La sal usada más comúnmente de clenbuterol es su clorhidrato.

10

Los síntomas tratados del autismo incluyen una falta de contacto con el entorno, comprensión deficiente, una falta de concentración y capacidad para planificar, trastornos del habla y la atención y la ansiedad psicomotora.

Preferiblemente, clenbuterol, o su sal, se usa en una formulación oral o inhalada. Las formulaciones orales preferibles incluyen comprimidos, polvo, gránulos, píldoras, capsulas, solución y jarabe.

15

De acuerdo con la invención, clenbuterol, o su sal, se administra en una dosis diaria de 0,1 a 1,5  $\mu\text{g}$  por kilogramo del peso corporal del paciente, preferiblemente en una dosis diaria de 0,2  $\mu\text{g}$  a 1,2  $\mu\text{g}$  por kilogramo del peso corporal del paciente, preferiblemente en una dosis diaria de 0,2  $\mu\text{g}$  a 0,5  $\mu\text{g}$  por kilogramo del peso corporal del paciente.

20

La dosis diaria de clenbuterol o su sal puede administrarse como una dosis o dividida en dos dosis.

Para lograr resultados óptimos, clenbuterol o su sal se administra durante un periodo de 1 a 24 meses, preferiblemente de 3 a 12 meses.

25

El control y la mitigación del autismo de acuerdo con la invención comprende la administración de una cantidad efectiva de clenbuterol o su sal farmacéuticamente aceptable, preferiblemente clorhidrato, al paciente. Clenbuterol se administra por vía oral o inhalado; preferiblemente, la formulación oral se selecciona entre los siguientes: comprimidos, polvo, gránulos, píldoras, cápsulas, solución o jarabe.

30

En el uso de acuerdo con la invención, clenbuterol o su sal se administra en una dosis diaria de 0,1 a 1,5  $\mu\text{g}$  por kilogramo del peso corporal del paciente, preferiblemente en una dosis diaria de 0,2  $\mu\text{g}$  a 1,2  $\mu\text{g}$  por kilogramo del peso corporal del paciente, preferiblemente en una dosis diaria de 0,2  $\mu\text{g}$  a 0,5  $\mu\text{g}$  por kilogramo del peso corporal del paciente. Estas dosis son diferentes de las dosis aplicadas hasta ahora de clenbuterol.

35

En el uso de acuerdo con la invención, el medicamento se administra en una o dos dosis por día. Clenbuterol o su sal se administra durante un periodo de 1 a 24 meses, preferiblemente de 3 a 12 meses.

40

El uso de clenbuterol o sus sales en la producción de un medicamento para el tratamiento del autismo, incluyendo síntomas autistas, se presenta en más detalle en los siguientes ejemplos.

Ejemplos:

45

Ejemplo 1

A un paciente de 4 años con síntomas autistas en forma de trastornos de integración social, comunicación verbal y no verbal, trastornos del juego y ansiedad concomitante, especialmente al cambiar de entorno, se le administró clenbuterol en una dosis de 1/4 de comprimido que contenía 20  $\mu\text{g}$  de clenbuterol una vez al día durante un periodo de 3 meses. Después de la aplicación de la terapia se observó un aumento del interés en el entorno; el contacto del niño con el entorno mejoró y sus síntomas de ansiedad disminuyeron.

50

Ejemplo 2

55

A un paciente de 7 años con autismo pediátrico y parálisis cerebral se le administró el medicamento en una dosis de 1/4 de comprimido de 20  $\mu\text{g}$  dos veces al día durante un periodo de 12 meses. El tratamiento aplicado dio como resultado una mejora con respecto a la comprensión, concentración, atención y expresión del habla.

Ejemplo 3

A un paciente de 9 años con autismo pediátrico temprano, síndrome de hiperactividad psicomotriz y retraso del desarrollo del habla se le administró clenbuterol en una dosis de 1/2 comprimido de 20 µg una vez al día durante un periodo de 12 meses. Se consiguió una mejora en la expresión del habla, así como una reducción de la ansiedad psicomotora y muecas.

10 Se ha asumido que clenbuterol, que modula los sistemas de neurotransmisores cerebrales, también afecta el sistema endocrino e inmunológico. Como resultado, se observa un alivio de los trastornos de comunicación y un mejor contacto con el entorno en niños autistas. Se observó un mejor contacto con el entorno, mejor concentración, mayor capacidad para planificar una tarea específica, una mejor comprensión, calma y una reducción de la ansiedad psicomotora durante la administración a niños autistas de clenbuterol en dosis muy pequeñas.

**REIVINDICACIONES**

1. Clenbuterol, o su sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento del autismo, en particular autismo pediátrico.  
5
2. Clenbuterol, o su sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento del autismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la sal es clorhidrato de clenbuterol.
3. Clenbuterol, o su sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento del autismo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, incluyendo síntomas del mismo, en el que los síntomas del autismo incluyen una falta de contacto con el entorno, comprensión deficiente, una falta de concentración y capacidad para planificar, trastornos del habla y la atención y ansiedad psicomotora.  
10
4. Clenbuterol, o su sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento del autismo de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, en el que clenbuterol, o su sal, se aplica en forma de un medicamento para inhalación o administración oral, preferiblemente en forma de comprimidos, polvo, gránulos, píldoras, cápsulas, solución o jarabe.  
15
5. Clenbuterol, o su sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento del autismo de acuerdo con la reivindicación 1-4, en el que clenbuterol, o su sal, se administra en una dosis diaria de 0,1 µg a 1,5 µg por kilogramo del peso corporal del paciente.  
20
6. Clenbuterol, o su sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento del autismo de acuerdo con la reivindicación 5, en el que clenbuterol, o su sal, se administra en una dosis diaria de 0,2 µg a 1,2 µg por kilogramo del peso corporal del paciente, preferiblemente en una dosis diaria de 0,2 µg a 0,5 µg por kilogramo del peso corporal del paciente.  
25
7. Clenbuterol, o su sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento del autismo de acuerdo con la reivindicación 1-6, en el que clenbuterol, o su sal, se administra en una o dos dosis por día.  
30
8. Clenbuterol, o su sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento del autismo de acuerdo con la reivindicación 1-7, en el que clenbuterol, o su sal, se administra durante un periodo de 1 a 24 meses.