



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 287 021**

51 Int. Cl.:
A61K 31/195 (2006.01)
A61P 15/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00948900 .6**
86 Fecha de presentación : **21.07.2000**
87 Número de publicación de la solicitud: **1202725**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **08.05.2002**

54 Título: **Método para el tratamiento de síntomas de variaciones hormonales que incluyen el fogaje.**

30 Prioridad: **22.07.1999 US 145061 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2007

73 Titular/es: **University of Rochester**
601 Elmwood Avenue, Box OTT
Rochester, New York 14642, US

72 Inventor/es: **Guttoso, Thomas, J., Jr.**

74 Agente: **Urizar Anasagasti, José Antonio**

ES 2 287 021 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

Método para el tratamiento de síntomas de variaciones hormonales que incluyen el fogaje.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere en su generalidad a los métodos para el tratamiento de síntomas de las variaciones hormonales, incluyendo el fogaje, tratamiento de la fiebre y tratamiento de náuseas y vómitos.

10 Antecedentes de la invención

El fogaje o sonrojo ocurre comúnmente en mujeres con menopausia. Ésto se caracteriza por el surgimiento súbito de calor en la cara y cuello que a menudo progresa al pecho. Tal episodio dura generalmente varios minutos y se evidencia por un sonrojo visible de la piel. Tales episodios a menudo están acompañados de sudoración, mareos, náuseas, palpitaciones y diaforesis. Tales síntomas pueden interrumpir el sueño e interferir con la calidad de vida. Aunque las causas del fogaje no se han comprendido plenamente, se piensa que se trata de un desorden de la termorregulación a consecuencia de una disminución transitoria del punto regulador del hipotálamo responsable de la regulación de la temperatura (Kronenberg *et al.*, "Thermoregulatory Physiology of Menopausal Hot Flashes: A Review", *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 65: 1312-1324 (1987)). En mujeres postmenopáusicas, la causa de tales fogajes se cree es una consecuencia de la disminución de los niveles de estrógenos. Por lo tanto, no es sorpresa que los fogajes le ocurran también a un alto porcentaje de las mujeres que toman el medicamento antiestrógeno tamoxifeno.

Los hombres también pueden sufrir de fogaje luego de una terapia de privación de andrógenos (orquiectomía bilateral o tratamiento con un agonista liberador de la hormona gonadotropina) para el tratamiento de cáncer metastático de próstata.

Aunque se considera que la terapia de reemplazo de estrógenos es el tratamiento más directo y efectivo para el tratamiento del fogaje en la mujer, hay mujeres en quienes tal terapia está contraindicada, esto es, mujeres con cáncer de mamas o un fuerte antecedente genético de cáncer de mamas, antecedente genético de trombosis, migraña severa o de rechazo al medicamento.

Para estas mujeres existen medicaciones alternativas para evitar o tratar las serias consecuencias de la menopausia, tales como la osteoporosis y el incremento de los niveles de lípidos. En esta categoría se incluye los moduladores selectivos estrógeno-receptores (SERMs), tales como el raloxifeno (ver Patente de los EE.UU. No. 5.5.34.524 otorgada a Cullinan), que se enlazan selectivamente y activan los receptores de estrógenos de algunos tejidos tales como el hueso y bloquean los receptores de otros, por ejemplo, mamas y útero. Al hacerlo, ellos carecen del impacto negativo que puede imponer en estos órganos, la terapia prolongada con estrógenos. Sin embargo, en contraste con el estrógeno, los SERMs no son tan efectivos en la prevención de fogajes.

Fuera de la terapia de reemplazo de estrógenos, no existen medios efectivos para aliviar el fogaje. En un estudio a corto plazo (Loprinzi *et al.*, "Megestrol Acetate for the Prevention of Hot Flashes", *N. Engl. J. Med.* 331:347-351 (1994)), se mostró que el acetato de megestrol oral en dosis bajas, un agente progestático, reducía la frecuencia de fogajes tanto en hombres como en mujeres. Sin embargo, la insuficiencia adrenal crónica puede constituir un efecto colateral de las dosis bajas del acetato de megestrol cuando se administraban a largo plazo. La clonidina transdérmica, un α -agonista centralmente activo, tenía solamente un efecto moderado sobre la frecuencia y severidad de los fogajes en las mujeres tratadas con tamoxifeno (Goldberg *et al.*, "Transdermal Clonidine for Ameliorating Tamoxifen-induced Hot Flashes", *J. Clin. Onc.* 12:155-158 (1994)).

En correspondencia, existe la necesidad de un método alternativo para el tratamiento de los síntomas de las variaciones hormonales, incluyendo los fogajes, que supere las deficiencias de la técnica relevante.

Sumario de la invención

Un aspecto de la presente invención se refiere a los medicamentos para el tratamiento de los fogajes en un paciente, cuyo tratamiento se lleva a cabo al incorporar un análogo al ácido γ -aminobutírico a la producción de un medicamento y a la administración del compuesto a un paciente que experimenta los fogajes bajo condiciones efectivas para el tratamiento de los fogajes.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a medicamentos para el tratamiento de un síntoma de variación hormonal en un paciente que se lleva a cabo al incorporar un análogo al ácido γ -aminobutírico a la producción de un medicamento y a la administración del compuesto a un paciente que experimenta síntomas de variación hormonal bajo condiciones efectivas para el tratamiento de la variación hormonal.

Otro aspecto aún de la presente invención se refiere a los medicamentos para el tratamiento de la fiebre en un paciente que se lleva a cabo al incorporar un análogo al ácido γ -aminobutírico a la producción de un medicamento y a la administración del compuesto a un paciente que experimenta una fiebre bajo las condiciones efectivas para el tratamiento de la fiebre.

La presente invención brinda un tratamiento mejorado para los síntomas de la variación hormonal, incluyendo los fogajes, que pueden ser significativamente molestos afectando seriamente la calidad de vida de la persona. Los compuestos que son activos en la subunidad $\alpha_2\delta$ de un canal de calcio bloqueado mediante voltaje pueden ser administrados en una forma que sea efectiva para reducir o eliminar sustancialmente la ocurrencia o la severidad de los fogajes. Adicionalmente, también se contempla el uso terapéutico de tales compuestos como agentes antipiréticos y antieméticos. De acuerdo con los aspectos preferidos de la presente invención, se pueden administrar dos compuestos conocidos -gabepentina y pregabalina- para efectuar tales tratamientos. Es más, debido a que la gabepentina es bien tolerada, se cree que su uso, de acuerdo a la presente invención que se reclama, no crea una nueva preocupación a los efectos de la salud.

Descripción detallada de la invención

Un aspecto de la presente invención se refiere a medicamentos para el tratamiento de los fogajes en un paciente que se lleva a cabo al incorporar un análogo al ácido γ -aminobutírico a la producción de un medicamento y a la administración del compuesto a un paciente que experimenta fogajes, bajo condiciones efectivas para el tratamiento de los fogajes.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a medicamentos para el tratamiento de un síntoma de variación hormonal en un paciente que se lleva a cabo al incorporar un análogo al ácido γ -aminobutírico a la producción de un medicamento y a la administración del compuesto a un paciente bajo condiciones efectivas para el tratamiento del síntoma de variaciones hormonales. Un síntoma de variación hormonal que es tratado de acuerdo a la presente invención incluye, pero no se limita, a los fogajes.

Los compuestos apropiados que son activos en la subunidad $\alpha_2\delta$ de (VGCC) incluyen, sin limitación análogos de ácido γ -aminobutírico ("GABA") así como sales de éstos aceptables en términos farmacéuticos. Las sales aceptables pueden prepararse de acuerdo a las técnicas conocidas.

Los análogos GABA son compuestos derivados de o basados en GABA. Los análogos GABA están disponibles rápidamente o se sintetizan rápidamente utilizando metodologías conocidas de los expertos en la técnica. Ejemplos de análogos GABA y sus sales se han descrito en la Patente de los EE.UU. No. 4 024 175 otorgada a Satzinger *et al.*, y en la Patente de los EE.UU. No. 5 563 175 otorgada a Silverman *et al.*, Briñas *et al.*, "Identification of Novel Ligands for the Gabapentin Binding Site on the $\alpha_2\delta$ Subunit of a Calcium Channel and Their Evaluation as Anticonvulsant Agents", *J. Med. Chem.* 41:1838-1845 (1998), y Bryans *et al.*, "3-Substituted GABA Analogs with Central Nervous System Activity: A Review", *Med. Res. Rev.* 19:149-177 (1999), que se incorporan aquí como referencia. Los análogos GABA preferidos para su uso de acuerdo a los métodos de la presente invención incluyen, sin limitación, a la gabepentina y a la pregabalina.

La Gabapentina, ácido (1-aminometil)ciclohexanecético, es un análogo GABA que se ha utilizado previamente en el tratamiento de la epilepsia, el dolor neurogénico, el síndrome de piernas inquietas, el temblor esencial, el desorden bipolar y la migraña, (Magnus, "Nonepileptic Uses of Gabapentin", *Epilepsia*, 40:S66-S72 (1999), que se incorpora aquí como referencia. La Gabepentina ha mostrado que se enlaza a un sitio único en el cerebro con gran afinidad, la subunidad $\alpha_2\delta$ de VGCC (Bryans *et al.*, "3-Substituted GABA Analogs with Central Nervous System Activity: A Review", *Med. Res. Rev.* 19:149-177 (1999)).

La Pregabalina, ácido (S)-(3-aminometil)-5-metilhexanoico o (S)-isobutilo Gaba, es otro análogo GABA cuyo uso como un anticonvulsivo se ha explorado (Bryans *et al.*, "Identification of Novel Ligands for the Gabapentin Binding Site on the $\alpha_2\delta$ Subunit of a Calcium Channel and Their Evaluation as Anticonvulsant Agents", *J. Med. Chem.* 41: 1838-1845 (1998), reference). Se ha demostrado que la Pregabalina posee una afinidad de enlace aún superior a la de la subunidad $\alpha_2\delta$ de VGCC que la Gabepentina (Bryans *et al.*, "3-Substituted GABA Analogs with Central Nervous System Activity: A Review", *Med. Res. Rev.* 19:149-177 (1999)).

Otros análogos GABA que despliegan una afinidad de enlace a la de la subunidad $\alpha_2\delta$ VGCC incluyen, sin limitación, ácido acético cis-(1S,3R)-(1-(aminometil)-3-metilciclohexano), ácido acético cis-(1R,3S)-(1-(aminometil)-3-metilciclohexano), ácido acético 1 α ,3 α ,5 α -(1-aminometil)-(3,5-dimetilciclohexano), ácido acético(9-(aminometil)biciclo[3.3.1]no-9-il), y ácido acético(7-(aminometil)biciclo[2.2.1]hept-7-il), (Bryans *et al.*, "Identification of Novel Ligands for the Gabapentin Binding Site on the $\alpha_2\delta$ Subunit of a Calcium Channel and Their Evaluation as Anticonvulsant Agents", *J. Med. Chem.* 41:1838-1845 (1998); Bryans *et al.*, "3-Substituted GABA Analogs with Central Nervous System Activity: A Review", *Med. Res. Rev.* 19:149-177 (1999)).

La identificación aún de compuestos ulteriores, incluyendo otros análogos GABA, que tienen una afinidad de enlace a la de la subunidad $\alpha_2\delta$ de VGC puede determinarse mediante realización de estudios de afinidad de enlace $\alpha_2\delta$ tal como se describe por Gee *et al.* ("The Novel Anticonvulsant Drug, Gabapentin (Neurotonin), Binds to the $\alpha_2\delta$ Subunit of a Calcium Channel." *J. Biol. Chem.* 271(10):5768-5776 (1996), y que muestra ensayos de enlace radio-ligandos utilizando la subunidad $\alpha_2\delta$ recombinante expresados en HEK 293 o en células WS-7.

La presente invención describe la administración del compuesto que enlaza la $\alpha_2\delta$, subunidad de VGCC a un paciente bajo condiciones efectivas para tratar o un síntoma de variación hormonal o más específicamente, los fogajes (sean inducidos de manera hormonal, quirúrgicamente, mediante medicamentos o de otras formas). Las condiciones

ES 2 287 021 T3

efectivas típicamente involucran la administración de una cantidad de tales compuestos que sea efectiva para el tratamiento deseado. Al tratar el síntoma de variación hormonal incluyendo los fogajes, la presente invención abarca o la reducción del número de eventos sintomáticos, la reducción de la severidad de los eventos sintomáticos, o ambos.

5 Las cantidades efectivas del compuesto que enlace la subunidad $\alpha_2\delta$ de VGCC dependerá del modo de administración, frecuencia de administración y el tipo de composición farmacéutica utilizada para administrar el compuesto a un paciente. Generalmente, las cantidades efectivas de tales compuestos serán de alrededor de 0,01 a 300 mg/kg. de peso corporal por día, preferiblemente alrededor de 0,1 a 200 mg/kg. de peso corporal por día, y de mayor preferencia
10 alrededor de 1 a alrededor de 100 mg/kg. de peso corporal por día. Las dosis diarias típicas serán de alrededor de 10 a 5000 mg diarios para un paciente adulto promedio de peso normal. Aunque las necesidades individuales varían, la determinación de los rangos óptimos de las cantidades efectivas de cada compuesto radica en la experiencia de la técnica.

15 Los compuestos utilizados de conformidad con la presente invención pueden ser administrados por sí solos o como una composición farmacéutica, que incluya al compuesto (s) y a un portador aceptable en términos farmacéuticos. La composición farmacéutica puede incluir también excipientes apropiados, o estabilizadores, y pueden estar en forma sólida o líquida, tales como tabletas, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones o emulsiones. Típicamente, la composición contendrá alrededor de 0,01 a 99%, preferiblemente alrededor de 5 a 95% del compuesto (s) activos, conjuntamente con el portador.

20 El compuesto utilizado según la presente invención, cuando se combina con portadores aceptables en términos farmacéuticos o fisiológicos, excipientes o estabilizadores, sean en forma sólida o líquida, tales como tabletas, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones o emulsiones, pueden administrarse de manera oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, mediante instilación intranasal, mediante implantación, mediante instilación
25 intra-cavital o intra-vesical, intra-ocularmente, intra-arterialmente, mediante intra-lesión o a través de la aplicación a membranas mucosas, tales como las de la nariz, garganta y tubos bronquiales (esto es, mediante inhalación).

30 Para la mayoría de los propósitos terapéuticos, el compuesto utilizado de acuerdo con la presente invención, puede ser administrado oralmente como un sólido o como una solución o suspensión en forma líquida, vía inyección como una solución o suspensión en forma líquida, o vía inhalación de una solución nebulizada o suspensión.

35 Las formas de dosificación en unidades sólidas pueden ser del tipo convencional. La forma sólida puede ser una cápsula, tal como las comunes de tipo gelatina que contienen los compuestos de la presente invención y un portador, por ejemplo, lubricantes y rellenos inertes tales como lactosa, sacarosa o maicena. En otra realización estos compuestos están en forma de tableta, con bases convencionales para tabletas como la lactosa, la sacarosa o la maicena en combinación con agentes de enlace tales como la acacia, la maicena, o gelatina, agentes de desintegración, tales como la maicena, el almidón de papa, o el ácido de algínico y un lubricante como el ácido esteárico o el estearato de magnesio.

40 En caso de dosis inyectables, las soluciones o suspensiones de estos materiales pueden prepararse en un diluyente aceptable en términos fisiológicos con un portador farmacéutico. Tales portadores incluyen líquidos estériles, tales como el agua y aceites, con o sin la adición de un agente superficial y otros portadores farmacéutica y fisiológicamente aceptables, incluyendo adyuvantes, excipientes o estabilizadores. Los aceites ilustrativos son de origen animal, vegetal, sintético o provenientes del petróleo, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de soya o aceite mineral. En general las
45 soluciones acuosas, salinas, de dextrosa acuosa y otras relacionadas con azúcares y glicoles tales como el glicol de propileno o el glicol de polietileno constituyen portadores preferidos, particularmente en los casos de soluciones inyectables.

50 Para su uso en forma de aerosoles, el compuesto en solución o suspensión puede ser empacado en un contenedor presurizado para aerosoles conjuntamente con los propulsores apropiados, por ejemplo, propulsores de hidrocarburo como el propano, butano o isobutano, con adyuvantes convencionales. Los materiales de la presente invención pueden también ser administrados en una forma no presurizada tal como un nebulizador o atomizador.

55 También se considera que la administración del compuesto utilizado según la presente invención puede ser llevada a cabo en combinación con otros tratamientos terapéuticos apropiados, útiles en el tratamiento de síntomas de variación hormonal, incluyendo los fogajes.

60 El paciente a tratar es cualquier paciente mamífero, preferiblemente un paciente humano. El paciente puede ser femenino o masculino, aunque la causa final de los fogajes puede por supuesto, ser marcadamente diferente para ambos grupos de pacientes. Por ejemplo, en pacientes femeninos el fogaje es un síntoma primario resultante de una variación hormonal derivada de la menopausia o de la postmenopausia. Sin embargo, el fogaje puede también inducirse de forma medicamentosa mediante compuestos antiestrógenos (por ejemplo el tamoxifeno, el acetato de leuprolide, etc.), o de forma quirúrgica mediante remoción de los tejidos productores de estrógenos (por ejemplo, una histerectomía abdominal total, una salpingo-ooforectomía, etc.). En pacientes masculinos, los fogajes ocurren típicamente como
65 efecto colateral de terapias dependientes de andrógenos para el tratamiento del cáncer metastático de próstata. Pueden ser inducidos quirúrgicamente (por ejemplo mediante orquiotomía bilateral) o mediante medicamentos (por ejemplo el tratamiento con un agonista de hormona liberadora de gonadotropina, el acetato de leuprolide, etc).

Se cree también que los compuestos utilizados según la presente invención pueden actuar como agentes antipiréticos, moderando por tanto la termorregulación del paciente. Por tanto un aspecto ulterior de la presente invención describe un método de tratamiento de la fiebre en un paciente que se lleva a cabo proveyendo un compuesto que enlaza una subunidad $\alpha_{2,\delta}$ de un canal de calcio bloqueado mediante voltaje, administrando el compuesto a un paciente que experimenta una fiebre, bajo condiciones efectivas para el tratamiento de la fiebre. Al tratar la fiebre, la presente invención abarca la reducción o eliminación de la fiebre, completamente o durante un período de tiempo limitado (por ejemplo hasta 24 horas). Los compuestos preferidos incluyen los análogos GABA del tipo antes descrito, con mayor preferencia la gabepentina y la pregabalina, que pueden administrarse por sí solas o como parte de una composición farmacéutica del tipo antes descrito. El tratamiento puede realizarse también en combinación con otros tratamientos terapéuticos apropiados que son útiles en el control o moderación de la fiebre.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se brindan para ilustrar las realizaciones de la presente invención, pero de ninguna forma intentan limitar su alcance.

Ejemplo 1

Administración de Gabepentina a pacientes que experimentan fogajes y otros síntomas de variación hormonal

Seis pacientes recibieron tratamiento con gabepentina, sea con el propósito de aliviar la ocurrencia de fogajes u otros síntomas de variación hormonal. Los datos relevantes de los pacientes 1-6 se resumen en la Tabla 1 a continuación. En estos seis pacientes, el tratamiento con gabepentina se asocia a una reducción, como promedio, del 87% en la frecuencia de fogajes.

TABLA 1

Resumen del tratamiento con gabepentina a los pacientes 1-6

Paciente	Causa de fogajes	No. base de fogajes (en 24 h.)	Dosis de Gabepentina (dosis en mg.)	No. de días para respuesta	No. de fogajes posttratamiento (en 24 h.).
1	TAH/BSO	10-15	300-3	2	0
2	TAH/BSO	15-20	300-3	2	1
3	Tamoxifeno	4	300-3	2	1
4	Acetato de leuprolide	15	300-1	1	5
5	TAH/BSO	8	200-1	1	0
6	TAH/BSO	40	400-5	3	5

TAH= histerectomía abdominal total; BSO = salpingo-ooforectomía bilateral

Paciente 1

La paciente 1 es una mujer de 52 años de edad, cuyo status es postpráctica de histerectomía abdominal total y salpingo-ooforectomía bilateral en 1993 por fibromas uterinos, con tratamiento de estrógenos orales. En 1995, la paciente comenzó a desarrollar dolores de cabeza comunes tipo migraña que respondieron bien al tratamiento con sumatriptan. En septiembre de 1998, se discontinuó el estrógeno en un intento por disminuir la frecuencia de sus dolores de cabeza del tipo migraña. Un mes después, ella comenzó a desarrollar fogajes típicos que persistieron hasta que ella buscó una consulta neurológica en el siguiente mes de diciembre. En ese momento, la paciente tenía de 10 a 15 fogajes diarios y dos dolores de cabeza del tipo migraña en la semana. Se comenzó con 300 mg. de gabepentina tres veces al día para la profilaxis de la migraña; la paciente no mencionó los fogajes en su primera visita. Subsiguientemente, la paciente reportó que sus dolores de cabeza se mantenían, pero curiosamente, sus fogajes se habían resuelto totalmente dos días después de comenzar el tratamiento con gabepentina. Se duplicó la dosis para maximizar la profilaxis de la migraña.

ES 2 287 021 T3

Para evaluar una relación causal entre el tratamiento con gabapentina y la resolución de los fogajes, el tratamiento con gabapentina se disminuyó progresivamente durante un período de cinco días. En el primer día totalmente fuera del tratamiento la paciente tuvo 11 fogajes durante el día así como 6 más durante la noche, que no le permitieron dormir. Se reanudó el tratamiento con 300 mg. de gabapentina tres veces al día a la mañana siguiente y la paciente no ha experimentado ningún fogaje ulterior.

Paciente 2

La paciente es una mujer de 49 años de edad, cuyo status es postpráctica de histerectomía abdominal total y salpingo-ooforectomía bilateral en 1994 secundaria a una ruptura en tubo de Falopio. Ella comenzó a tener de 15-20 fogajes por día poco después. La terapia de reemplazo hormonal estaba contraindicada debido a una historia de hepatitis A. Los fogajes despertaban a menudo a la paciente. La paciente 2 también describió una sensación “viscosa” constante sobre todo su cuerpo a lo largo del día, tanto durante como entre fogajes. En dos días a partir del comienzo del tratamiento con gabapentina a razón de 300 mg. diarios, la paciente 2 reportó la solución de la sensación “viscosa” disfórica, así como la reducción a un solo fogaje al día. Se resolvieron todos los fogajes nocturnos. Debido a una somnolencia persistente, se disminuyó el tratamiento con gabapentina a 300 mg. dos veces al día, sin ningún compromiso de su eficacia.

Paciente 3

La paciente 3 es una mujer de 62 años de edad tratada con tamoxifeno por cáncer de mamas. Casi inmediatamente después de comenzar el tratamiento con tamoxifeno, comenzó a experimentar de tres a cuatro fogajes al día, con la ocurrencia del fogaje más intenso luego de la dosis nocturna de tamoxifeno. Se conoce que el fogaje constituye un efecto secundario de la terapia con tamoxifeno; el tamoxifeno actúa como un antiestrógeno, creando una menopausia química. La paciente 3 se trató con gabapentina, 300 mg. al día. Dos días después, todos los fogajes se habían resuelto excepto por uno diario, que ocurría poco después de tomar el tamoxifeno. La paciente 3 reportó que el evento de fogaje persistente se redujo grandemente respecto a su severidad.

Paciente 4

Es un paciente masculino 4, de 58 años de edad con diagnóstico previa de cáncer de próstata en fase I. Diez días después de recibir el tratamiento estándar de alteración hormonal a base de 7,5 mg. de acetato de leuprolide en inyección de efecto acumulativo, el paciente 4 comenzó a experimentar el efecto colateral común de fogajes asociados al acetato de leuprolide. Experimentó alrededor de 15 fogajes al día, diez de los cuales ocurrieron de noche y no le dejaron dormir. El tratamiento con gabapentina en una sola dosis de 300 mg. a la hora de dormir resolvió totalmente todos los fogajes nocturnos y el consiguiente adormecimiento diurno. Debido a que el paciente trabajaba con equipos pesados, y prefirió no tomar medicamentos potencialmente sedantes durante el día, los fogajes diurnos persistieron. En diversas ocasiones el paciente olvidó tomar la gabapentina por la noche y en cada ocasión reportó después que experimentaba alrededor de diez fogajes. El paciente nunca ha experimentado fogajes nocturnos al tomar la gabapentina antes de acostarse.

Paciente 5

El paciente 5 es una mujer de 55 años de edad cuyo status es postpráctica de histerectomía abdominal total y salpingo-ooforectomía bilateral en 1992 debido a fibromas uterinos. Fue tratada con PREMARIN® durante cuatro años y no experimentó fogajes. En 1996 la paciente 5 interrumpió el tratamiento con PREMARIN® debido a efectos colaterales de aumento de peso y manchas mensuales persistentes. Después de cesar el tratamiento con PREMARIN® la paciente 5 experimentó alrededor de ocho fogajes nocturnos asociados con interrupción del sueño y el consecuente adormecimiento diurno. Se inició el tratamiento con gabapentina a base una sola dosis de 200 mg. al acostarse, lo que resolvió completamente los fogajes nocturnos y mejoró grandemente el adormecimiento diurno.

Paciente 6

La paciente 6 es una mujer de 60 años de edad cuyo status es postpráctica de histerectomía abdominal total y salpingo-ooforectomía bilateral en 1990 debido a fibromas uterinos. A pesar del tratamiento con 0,625 mg. de PREMARIN® diarios durante siete años, la paciente 6 continuó con alrededor de 40 fogajes durante el día y seis durante la noche. Se interrumpió el tratamiento con PREMARIN® en 1997. La paciente 6 no recibió los beneficios de la gabapentina a base de 300 mg. cuatro veces al día; sin embargo, respondió a 440 mg. de gabapentina cinco veces al día. La paciente 6 tiene ahora alrededor de cuatro fogajes diurnos y un fogaje nocturno.

Ejemplo 2

Administración de gabapentina a paciente que exhibe disfunción del hipotálamo

El paciente 7 es un hombre de 38 años de edad con una historia de meningitis tuberculosa en la niñez, que resultó en un retraso mental severo, convulsiones y disfunción del hipotálamo manifestada a través de episodios de hipotermia que ocurrían una vez cada dos años. Se añadió la gabapentina a su régimen anti convulsivo de fenobarbital y carbamazepina para el control de las convulsiones. Durante los seis meses siguientes el paciente tuvo 23 episodios

de hipotermia, a menudo con falta de respuesta concomitante. La temperatura más baja reportada fue de 95 0°F, con una temperatura hipotérmica promedio de 96,7°F. Todas las temperaturas se registraron por vía rectal. Las pruebas de azúcar en sangre y función tiroidea se mantuvieron normales a lo largo de estos eventos. Después de seis meses de tratamiento con gabepentina, no se administró con posterioridad. El próximo episodio hipotérmico del paciente ocurrió un año y medio después. El paciente 7 ha experimentado dos episodios hipotérmicos posteriores, pero la frecuencia de éstos fue sustancialmente menor que la experimentada durante los seis meses del tratamiento. No se ha reportado que ninguna otra medicación en la historia del paciente aumente la frecuencia de los episodios de hipotermia.

El paciente 7 ha experimentado un incremento de alrededor de 100 veces en la frecuencia de sus episodios de hipotermia durante los seis meses de tratamiento con gabepentina. Una vez que se interrumpía el tratamiento con gabepentina los episodios de hipotermia regresaban sustancialmente a su frecuencia base inicial.

Discusión

Aunque se desconoce el mecanismo real de acción de la gabepentina, se ha mostrado que los sitios singulares de enlace de la gabepentina^[3H]- se concentran en la corteza, el hipocampo, los ganglios basales y el cerebelo del cerebro de ratas macho (Thurlow *et al.*, "Comparison of the Autoradiographic Binding Distribution of [³H]-Gabapentin with Excitatory Amino Acid Receptor and Amino Acid Uptake Site Distributions in Rat Brain", *Br. J. Pharmacol.*, 118:457-465 (1996)). Estos sitios de enlace se conocen están ubicados en la subunidad $\alpha_2\delta$ de VGCC (Gee *et al.*, "The Novel Anticonvulsant Drug, Gabapentin (Neurontin), Binds to the Alpha 2 Delta Subunit of a Calcium Channel", *J. Biol. Chem.*, 271:5768-5776 (1996)). La actividad hipotalámica del canal de calcio está implicada como un mediador de la regulación de la temperatura (Pillai *et al.*, "Activation of Dihydropyridine Receptors Differentially Regulates Temperature Responses in Rat", *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 25:549-554 (1986)). VGCC del tipo N se concentran en la corteza cerebral de conejos hembra y macho, en los ganglios basales, hipocampo y el hipotálamo ventro medio (VMH) (Whorlow *et al.*, "Distribution of N-Type Ca²⁺ Channel Binding Sites in Rabbit Brain Following Central Administration of Omega-Conotoxin GVIA", *Eur. J. Pharmacol.*, 315:11-18 (1996)). La inhibición del VMH de una rata *in vivo* causa hipotermia (Shiraishi *et al.*, "Hypothermia Following Injection of 2-deoxy-D-glucose Into Selected Hypothalamic Sites", *Am. J. Physiol.*, 239:R265-R269 (1980)). El VMH también alberga la mayor proyección de sustancia P a un centro principal de enfriamiento del hipotálamo, el área media pre óptica (Yamano *et al.*, "A Substance P-Containing Pathway from the Hypothalamic Ventromedial Nucleus to the Medial Preoptic Area of the Rat: An Immunohistochemical Analysis", *Neuroscience*, 18:395-402 (1986)). Sin quedar atados por la teoría, se cree que el VMH puede representar el punto de acción de la gabepentina en el tratamiento de fogajes y en la exacerbación de los episodios de hipotermia del paciente 7.

ES 2 287 021 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. El uso de un análogo al ácido γ -aminobutírico en la producción de un medicamento para el tratamiento de los fogajes en un paciente.
2. El uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto es gabepentina y se administra en una cantidad de 300 a 900 mg. diarios.
- 10 3. El uso según la reivindicación 1, en el que el paciente es un paciente femenino.
4. El uso según la reivindicación 3, en el que el paciente femenino sufre de postmenopausia.
5. El uso según la reivindicación 1, en el que la menopausia se ha inducido mediante medicamentos.
- 15 6. El uso según la reivindicación 5, en el que el medicamento es un compuesto antiestrógeno.
7. El uso según la reivindicación 6, en el que el compuesto antiestrógeno es tamoxifeno.
- 20 8. El uso según la reivindicación 1, en el que el paciente es un paciente masculino.
9. El uso según la reivindicación 8, en el que el paciente masculino experimenta fogajes inducidos por medicamentos.
- 25 10. El uso de un análogo al ácido γ -aminobutírico en la producción de un medicamento para el tratamiento de un síntoma de variación hormonal en un paciente femenino.
11. El uso según la reivindicación 10, en el que el paciente es una paciente femenina en postmenopausia.
- 30 12. El uso según la reivindicación 11, en el que la menopausia ha sido inducida mediante medicamento, de forma quirúrgica o es natural.
13. El uso de un análogo al ácido γ -aminobutírico en la producción de un medicamento para el tratamiento de la fiebre en un paciente.
- 35 14. El uso según las reivindicaciones 10 o 13, en el que el análogo al ácido γ -aminobutírico es gabepentina o pregabalina.
15. El uso según la reivindicación 14, en el que el análogo al ácido γ -aminobutírico es gabepentina o pregabalina
- 40 16. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 10 o 13, en el que el medicamento es para administración oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, por instilación intranasal, por implantación, por instilación dentro de cavidades o intravesical, intraocular, dentro de arterias, dentro de lesiones o mediante aplicación a membranas mucosas.
- 45 17. El uso según las reivindicaciones 1, 10 o 13, en el que el medicamento está presente en una composición farmacéutica que comprende el compuesto y un portador aceptable en términos farmacéuticos.
- 50
- 55
- 60
- 65