



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 284 485**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/4409 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **00911753 .2**

(86) Fecha de presentación : **09.02.2000**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1152760**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **14.11.2001**

(54) Título: **Uso de 4-aminopiridina para el tratamiento de neuropatías periféricas.**

(30) Prioridad: **09.02.1999 US 119273 P**

(73) Titular/es: **UAB RESEARCH FOUNDATION
1120 G Administration Building
701 South 20th Street
Birmingham, Alabama 35294-0111, US**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2007

(72) Inventor/es: **Meythaler, Jay, M.**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2007

(74) Agente: **Torner Lasalle, Elisabet**

ES 2 284 485 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

Uso de 4-aminopiridina para el tratamiento de neuropatías periféricas.

5 **Campo de la invención**

La invención en cuestión trata del uso de 4-aminopiridina para el tratamiento de neuropatías periféricas y, más específicamente, del tratamiento de neuropatías periféricas desmielinizantes.

10 **Antecedentes de la invención**

Por vía de antecedentes, las neuropatías o enfermedades desmielinizantes pueden ocurrir tanto en el sistema nervioso central como en el sistema nervioso periférico. La esclerosis múltiple (MS) es una enfermedad neurológica degenerativa e inflamatoria que afecta el sistema nervioso central y, más específicamente, la capa de mielina. La MS 15 causa desmielinización de fibras nerviosas que tiene por resultado el corto circuito de los impulsos nerviosos y así una disminución o bloqueo de la transmisión a lo largo de las fibras nerviosas con síntomas de interrupción asociados incluyendo la espasticidad, la pérdida de fuerza motora, y las parestesias dolorosas (dolor neurogénico). En contraste, con neuropatías desmielinizantes periféricas, la espasticidad no ocurre, sin embargo, la debilidad y el dolor neurogénico son problemáticos. Las neuropatías periféricas están asociadas con un número de enfermedades, síndromes, o 20 condiciones que incluyen pero no se limitan a las enfermedades adquiridas o las condiciones que incluyen el Síndrome Guillain-Barre (GBS), la poliradiculoneuropatía desmielinizante crónica (CIDP), la diabetes mellitus (la prevalencia de la neuropatía diabética sola es una en un millón en los Estados Unidos), o las neuropatías sensor-motoras hereditarias (la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, la ataxia de Friedrich, la porfiria, las neuropatías de lipoproteínas, y las neuropatías amieloides familiares).

25 La Patente de los Estados Unidos No. 5,540,938 de Masterson *et al.*, publicada el 30 de Julio de 1996, y asignada a Elan Corporation da a conocer un método para el tratamiento de enfermedades neurológicas caracterizadas por la desmielinización del sistema nervioso central como es la MS y la enfermedad de Alzheimer, por la administración de mono- o di-aminopiridina a pacientes que tienen la enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central. La 30 patente de Materson *et al.*, solo muestra la mejora de los síntomas asociados con las enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central y no describe el uso de las aminopiridinas para el tratamiento de las enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso periférico o sus síntomas.

35 La Patente de los Estados Unidos No. 5,545,648 de Hansebout *et al.*, publicada el 13 de Agosto de 1996, y asignada a la Canadian Spinal Research Organization, da a conocer el uso de la 4-aminopiridina para la reducción del dolor crónico y la espasticidad en los pacientes lesionados de las cuerdas espinales. Sin embargo, la patente de Hansebout *et al.* da a conocer únicamente el uso de la 4-aminopiridina para el tratamiento de las enfermedades del sistema nervioso central y las lesiones como es la lesión de la cuerda espinal. (Ver también, Segal *et al.* (1998) "4-Aminopyridine Alters Gait Characteristics and Enhances Locomotion in Spinal Cord Injured Humans," *The Journal of Spinal Cord Medicine*, Vol. 21, pp 200-204; Tamura, R. *et al.* (1994), "3,4-Diaminopyridine in Demyelinating 40 Peripheral Neuropathies", *Annals of Neurology*, vol. 36, No 3).

45 Es interesante observar que, en general, las enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central como es la MS no cruzan para afectar al sistema nervioso periférico ya que la mielina periférica es diferente tanto en estructura como en respuesta a los anticuerpos de la mielina del sistema nervioso central, aunque tanto la mielina periférica como la mielina central proporcionan muchas de las mismas características fisiológicas al nervio fundamental. Además, las enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso periférico habitualmente prescinden del sistema nervioso central como se ejemplifica en la GBS, la diabetes mellitus, y las neuropatías sensor-motoras hereditarias.

50 Por consiguiente, sería ventajoso y deseable tener un método para tratar las enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso periférico. El uso de la 4-aminopiridina, es prometedor al proporcionar un fármaco para usarse en el tratamiento de las enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso periférico, como es la GBS, que no ha sido previamente identificada en la técnica anterior. El uso de la 4-aminopiridina para el tratamiento de las enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso periférico llena una necesidad no encontrada previamente y largamente deseada por los médicos y aquellos que sufren de enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso periférico por una modalidad de tratamiento que pueda aliviar los síntomas de sus enfermedades.

Resumen de la invención

60 El uso de la 4-aminopiridina para la producción de un medicamento en el tratamiento de una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso periférico que se elige del Síndrome Guillain-Barre, la diabetes mellitus y la neuropatía sensor-motora hereditaria.

65 Otras ventajas de la presente invención serán apreciadas fácilmente al entenderse mejor las mismas en referencia a la siguiente descripción detallada cuando se considera en conexión con los dibujos que lo acompañan donde:

ES 2 284 485 T3

La Figura 1 es una gráfica ilustrando la fuerza motora de la extremidad inferior sobre el tiempo para ambos pacientes los tratados y los no tratados en donde la línea delgada representa el placebo y la línea gruesa representa el medicamento activo;

5 La Figura 2 es una gráfica que ilustra la fuerza motora de la extremidad superior sobre el tiempo para pacientes tratados y sin tratar en donde la línea delgada representa el placebo y la línea gruesa representa el medicamento activo; y

10 La Figura 3 es una gráfica que ilustra la fuerza de agarre sobre el tiempo para pacientes tratados y sin tratar en donde la línea delgada representa el placebo y la línea gruesa representa el medicamento activo.

Los términos “paciente” y “sujeto” significan todos los animales incluyendo los humanos. Los ejemplos de pacientes o sujetos incluyen los humanos, las vacas, los perros, los gatos, las cabras, las ovejas y los cerdos.

15 Aquellos expertos en la técnica son capaces de identificar fácilmente los pacientes o sujetos que tienen una enfermedad o condición desmielinizante del sistema nervioso periférico. Por ejemplo, los pacientes que sufren el síndrome de Guillain-Barre (GBS) o la diabetes mellitus.

20 Una cantidad efectiva terapéuticamente es una cantidad del compuesto aminopiridina, que cuando se administra a un paciente o sujeto, mejora un síntoma de la enfermedad.

25 Se puede administrar el compuesto de la presente invención a un paciente ya sea solo o como parte de una composición farmacéutica. Se pueden administrar las composiciones a los pacientes ya sea por vía oral, vía rectal, vía parenteral (vía intravenosa, vía intramuscular, o vía subcutánea), vía intracisternal, vía intratecal, vía intravaginal, vía intraperitoneal, vía intravesical, vía local (polvos, ungüentos, o gotas), o como un atomizador bucal o nasal.

30 Las composiciones adecuadas para inyección parenteral pueden comprender las soluciones acuosas o no acuosas estériles aceptables fisiológicamente, las dispersiones, las suspensiones o las emulsiones, y los polvos estériles para reconstitución en soluciones inyectables estériles o las dispersiones. Los ejemplos de transportadores acuosos y no acuosos adecuados, los diluyentes, los disolventes o los vehículos incluyen el agua, el etanol, los polioles (el propilenglicol, el polietilenglicol, el glicerol, y los semejantes), las mezclas adecuadas de ellos, los aceites vegetales (como es el aceite de oliva) y los ésteres orgánicos inyectables como es el oleato de etilo. Se puede mantener la fluidez apropiada, por ejemplo, por el uso de un revestimiento como es la lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y por el uso de surfactantes.

35 35 Estas composiciones pueden contener también adyuvantes como son los agentes conservantes, humectantes, emulsificantes, y de dosificación. Se puede asegurar la prevención de la acción de microorganismos por varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, los parabenos, el clorobutanol, el fenol, el ácido sóblico, y sus semejantes. Puede ser deseable también incluir agentes isotónicos, por ejemplo, los azúcares, el cloruro de sodio, y sus semejantes. Se puede producir la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable por el uso de agentes de absorción retardada, por ejemplo, el monoesterato de aluminio y la gelatina.

40 Las formas de dosificación sólida para la administración oral incluyen las cápsulas, las tabletas, las píldoras, los polvos, y los gránulos. En dichas formas de dosificación sólida, se mezcla el compuesto activo con al menos un excipiente inerte habitual (o transportador) como es el citrato de sodio o el fosfato de dicalcio o (a) rellenos o extendedores, como por ejemplo, los almidones, la lactosa, la sucrosa, la glucosa, el manitol, y el ácido silícico, (b) aglutinantes, como por ejemplo, la carboximetilcelulosa, los aliñatos, la gelatina, la polivinilpirrolidona, la sucrosa, y la acacia, (c) los humectantes, como por ejemplo, el glicerol, (d) agentes desintegradores, como por ejemplo, el agar-agar, el carbonato de calcio, el almidón de la patata o de la tapioca, el ácido algínico, ciertos complejos de silicatos, y el carbonato de sodio, (e) retardantes de solución, como por ejemplo, la parafina, (f) aceleradores de absorción, como por ejemplo, los compuestos cuaternarios de amonio, (g) agentes humectantes, como por ejemplo, el alcohol cetílico, y el monoesterato de glicerol, (h) los absorbentes, como por ejemplo, la kaolina y la bentonita, y (i) lubricantes, como por ejemplo, el talco, el estearato de calcio, el estearato de magnesio, los polietilen glicol sólidos, el lauril sulfato de sodio, o mezclas de ellos. En el caso de las cápsulas, las tabletas, y las píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes amortiguadores.

45 Se pueden emplear también las composiciones sólidas de tipo similar como rellenos en las cápsulas de gelatina de relleno duro y blando usando tales excipientes como la lactosa o azúcar de leche tanto como polietilenglicos de elevado peso molecular, y los semejantes.

50 60 Se pueden preparar las formas de dosificación sólida como son las tabletas, las grageas, las cápsulas, las píldoras, y los gránulos con revestimientos y capas, como son los revestimientos entéricos y otros bien conocidos en la técnica. Ellos pueden contener agentes opacificantes, y pueden ser también de tal composición que eliminan el compuesto o los compuestos activos en una cierta parte del tracto intestinal de forma retardada. Los ejemplos de composiciones clavadas que se pueden usar son las sustancias poliméricas y las ceras. Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes antes mencionados.

ES 2 284 485 T3

Las formas de dosificación líquida para la administración oral incluyen las emulsiones, las soluciones, las suspensiones, los jarabes, y los elíxires aceptables farmacéuticamente. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquida pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, como es el agua u otros disolventes, los agentes solubilizadores y los emulsionantes, como por ejemplo, el alcohol etílico, el alcohol isopropílico, el carbonato de etilo, el acetato de etilo, el alcohol benzílico, el benzoato de bencilo, el propilenglicol, el 1,3-butilenglicol, la dimetilformamida, los aceites, en particular, el aceite de algodón, el aceite de cacahuete, el aceite de germen de maíz, el aceite de oliva, el aceite de ricino y el aceite de sésamo, el glicerol, el alcohol de tetrahidrofurano, los polietilenglicoles y los ésteres de ácidos grasos de sorbitán o mezclas de estas sustancias, y los semejantes.

10 Junto a dichos diluyentes inertes, la composición también puede incluir adyuvantes, como los agentes humidificantes, los agentes emulsionantes y de suspensión, los agentes endulzantes, los aromatizantes y los perfumes.

15 Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión, como por ejemplo, los alcoholes isostearilo etoxilados, el polioxietilen sorbitol y los ésteres sorbitano, la celulosa microcristalina, el metahidróxido de aluminio, la bentonita, el agar-agar y el tragacanto, o mezclas de estas sustancias, y las semejantes.

20 Las composiciones para las administraciones vía rectal son supositorios preferiblemente que se pueden preparar al mezclar los compuestos de la presente invención con excipientes adecuados no irritantes o transportadores como es la mantequilla de cacao, el polietilenglicol o una cera de supositorio, que son sólidas a temperaturas ordinarias pero líquidas a temperatura corporal y por lo tanto, funden en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el componente activo.

25 Las formas de dosificación para la administración cutánea de un compuesto de esta invención incluyen los ungüentos, los polvos, los atomizadores y los inhaladores. Se mezcla el componente activo bajo condiciones estériles con un transportador fisiológicamente aceptable y cualquiera de los preservativos, los amortiguadores, o los propulsores que puedan ser requeridos. También se pueden contemplar las formulaciones oftálmicas, los ungüentos de ojos, los polvos, y las soluciones dentro del alcance de esta invención.

30 Se puede administrar el compuesto de la presente invención a un paciente en niveles de dosis en el rango cercano de 0,1 a cerca de 1.000 mg por día. Para un humano adulto normal que tiene un peso corporal cercano a 70 kilogramos, se prefiere una dosis en el rango aproximado de 0,01 a cerca de 100 mg por kilogramo de peso corporal por día. La dosis específica usada, sin embargo, puede variar. Por ejemplo, la dosis puede depender de un número de factores que incluyen los requerimientos del paciente, la severidad de la condición a ser tratada, y la actividad farmacológica del compuesto a usarse. La determinación de la dosis óptima para un paciente en particular es bien conocida por aquellos expertos en la técnica.

35 Además, se pretende que la presente invención abarque los compuestos hechos ya sea usando técnicas de síntesis orgánica estándar, que incluye la química combinatoria o por los métodos biológicos, como es a través del metabolismo.

40 Se pretende ilustrar las realizaciones particulares de la invención con los ejemplos presentados abajo y no pretenden de ninguna manera limitar el alcance de la especificación, incluyendo las reivindicaciones.

Datos experimentales

Diseño del Estudio

45 Esta fue una Fase I doble ciego, placebo controlado, cruzada, estudio de dosis en ascenso en sujetos con GBS similar a aquellos propuestos por MS y SCI. Una prueba inicial de diez pacientes no se aleatorizará a ninguna de las dos secuencias de tratamiento (A o B) como se muestra abajo.

Población

50 La población estudio consiste de sujetos con lesiones de GBS cuyos estados neurológicos han sido estables por al menos dieciocho meses. Se inscribirán diez sujetos.

Criterios de Inclusión

- Macho o hembra, de 18 a 75 años de edad, sin importar la raza.
- El sujeto está capacitado y ha dado voluntariamente el consentimiento previa información al desarrollo de cualquier procedimiento específico de estudio.
- El sujeto tiene discapacidad neurológica secundaria a GBS que ha sido estable por al menos dieciocho meses.
- El sujeto no es capaz de desplazarse más de 200 pies sin aparatos de ayuda.

ES 2 284 485 T3

- El sujeto es capaz y está dispuesto a cumplir con el protocolo.
- El sujeto tiene profundo dolor.
- 5 • El sujeto tiene velocidades de conducción del nervio motor o sensor anormal en al menos dos nervios de prueba.

Criterios de Exclusión

- 10 • El sujeto es una mujer embarazada (como se determina por una prueba de embarazo de orina), una mujer lactando, o una mujer en edad fértil sin usar ninguno de los siguientes métodos de control de la natalidad (contraceptivos orales, aparatos de concepción implantables o agentes contraceptivos inyectables, métodos barrera de contracepción) o sin esterilizar quirúrgicamente.
- 15 • El sujeto tiene una historia de ataques.
- El sujeto tiene una alergia conocida a las sustancias que contienen piridina.
- 20 • El sujeto tiene evidencia de complicaciones de neuronas motoras superiores.
- 25 • El sujeto tiene cualquier condición médica, que incluye enfermedades siquiátricas, que interferirían con la interpretación del estudio monitor.
- El sujeto ha estado en medicación concomitante en una dosis/régimen estable por menos de tres semanas, y/o se espera cambiar la dosis/régimen estable de la medicación concomitante durante el curso del estudio.
- 30 • El sujeto tiene una historia de abuso de drogas o alcohol dentro del año pasado.
- El sujeto ha recibido un medicamento en investigación dentro de los treinta días anteriores a la visita de exploración.
- El sujeto ha tomado la 4-aminopiridina en el pasado, ya sea a través de la participación en un estudio previo o por la misma medicación.

35 *Valoración Funcional Neurológica Objetiva*

Variables a reunir: Las medidas de estado neurológico presentadas para este estudio son:

Se estimó la fuerza motora sobre la escala ordinal 0-5 tradicional:

- 40 0- fuerza motora ausente
- 1- trazas de fuerza motora
- 45 2- puede mover la articulación específica pero únicamente con la gravedad eliminada
- 3- puede mover la articulación contra la gravedad pero no contra cualquier fuerza opositora
- 50 4- puede mover la articulación contra la fuerza opositora pero la fuerza no es simétrica o normal para la persona
- 5- fuerza motora normal.

55 Se puede emplear esta escala para medir la siguiente fuerza motora para cada una de estas articulaciones de movimientos tanto en el lado derecho como el izquierdo: la flexión de la cadera, la aducción de la cadera, la abducción de la cadera, la flexión de la rodilla, la extensión de la rodilla, la dorsi-flexión del tobillo, la flexión plantar del tobillo, la abducción del hombro, la extensión del codo, la flexión del codo, la flexión de la muñeca, y la extensión de la muñeca.

Además, se estiman también los siguientes criterios:

- 60 Se midió la fuerza de agarre de la mano en un dinamómetro que ha sido calibrado. Cada paciente dio tres pruebas separadas por períodos de descanso de treinta segundos y se registró la fuerza mayor de las tres mediciones para cada mano.

65 Además, se sacaron pruebas de laboratorio de suero al inicio del estudio y en cada semana del estudio. Las pruebas de laboratorio de suero incluyen la glucosa, el nitrógeno de urea de sangre, la creatinina, el ácido úrico, el calcio, las proteínas totales, la albúmina, el fosfato, la bilirrubina total, el colesterol, las LDH, la SGOT/AST, la fosfatasa alcalina, el hematocrito, la hemoglobina, la cuenta de células de fórmula roja, la cuenta de plaquetas, y la cuenta de células de fórmula blanca con diferencial.

ES 2 284 485 T3

Las variables del tratamiento a reunir incluyen el método de control de la vejiga tanto como el uso de un ventilador, la plasmaféresis, los esteroides, y la inmunoglobulina intravenosa (IVIg) como estas variables están relacionadas a la severidad de la enfermedad (Zelig G, Ohry A, Shemsesh Y, Bar-On Z, Blumen M, Brooks ME. The rehabilitation of patients with severe Guillain-Barre syndrome. *Paraplegia* 1988; 26: 250-254; Meythaler JM, DeVivo MJ, Braswell WC. Rehabilitation outcomes of patients who have developed Guillain-Barre Syndrome. *Am J Phys Med Rehabil* 1997; 76:411-419). La información se reunirá también sobre el subtipo de GBS, la etiología del GBS, las características demográficas del paciente en general, la historia médica relevante, la duración de la estancia durante el cuidado agudo y la rehabilitación, los precios para el cuidado agudo y la rehabilitación, los que respaldan los cuidados, y las rehospitalizaciones (Meythaler JM. Rehabilitation of Guillain-Barre Syndrome. *Arch Phys Med Rehabil* 1997; 78:872-9; Meythaler JM, DeVivo MJ, Braswell WC. Rehabilitation outcomes of patients who have developed Guillain-Barre syndrome. *Am J Phys Med Rehabil* 1997; 76:411-9.). Este dato es parte del estudio NIDRR actualmente consolidado sobre el GBS resultado consolidado aquí en la UAB.

15 Análisis de datos/Desarrollo de base de datos

15 Se valora la facilidad en la recogida y la calidad final de la información contenida en cada variable subjetivamente y objetivamente.

20 El equipo completo del proyecto examina las distribuciones de frecuencia, los medios, las tabulaciones cruzadas, etc. que se informan de cada variable para su juicio. Por ejemplo, si se informa de una mayor o menor incidencia de una complicación particular que parece inconsistente con la experiencia clínica de los investigadores, entonces la definición de esta variable será reconsiderada y/o se dejará sin cambiar o se clarificará o se borrará, como sea adecuado. Las complicaciones que no ocurren en cualquier caso serán también candidatas para suprimirse, mientras que los acontecimientos no previstos pueden ser candidatos para añadirse a la base de datos.
25 Este procedimiento se ha usado con éxito durante muchos años por el Modelo de Sistemas de Lesión de Médula Espinal.

EMG NCS

30 Todos los pacientes tendrán dos condiciones nerviosas sensoriales y motoras de las extremidades superior e inferior (en total cuatro motoras, cuatro sensoriales) desarrolladas durante el periodo de inscripción y en el punto máximo de liberación del medicamento tanto en la fase A como en la B. Esto fija por objetivo el mejoramiento en la velocidad de la conducción nerviosa con el uso de la 4-AP. Se llevan a cabo las velocidades y las amplitudes de la conducción nerviosa por los nervios mediano y perineal.

35 Secuencia de dosificación

40 La 4-aminopiridina puede ser compuesta. Se compuso el compuesto localmente por una compañía de compuestos farmacéuticos (Scout Wepfer Rph, The Compounding Shoppe.). Este compuesto debe ser estable durante pocas semanas.

	Secuencia	semana 1	semana 2	semana 3	semana 4	semana 5	semana 6	semana 7
45	A	10 mg bid	15 mg bid	20 mg bid	fracaso	placebo	placebo	placebo
	B	placebo	placebo	placebo	fracaso	10 mg bid	15 mg bid	20 mg bid

El escalamiento de la dosis aplica solo cuando el sujeto no tiene toxicidad dosis-limitante.

50 Resultados

Se reclutaron ocho pacientes para la prueba de doble ciego. Fueron tres hombres y cinco mujeres. Una paciente mujer salió del estudio debido al desarrollo de poliradiculoneuropatía desmielinizante crónica (CIDP). Esta pudo haber sido parcialmente enmascarada por la 4-AP. Los siete pacientes restantes, con edad promedio de 57 años (rango de 27-73 años), completaron el protocolo aleatorio doble ciego.

Fuerza motora

60 La fuerza de la extremidad inferior por la abducción de cadera, la aducción de cadera, la flexión de cadera, la flexión de rodilla, la dorsiflexión del tobillo y la flexión plantar se incrementó de una puntuación motor promedio de 3,2 a 3,7 ($p<0,0001$, de Friedeman) durante la medicación activa como se muestra en la Fig. 1.

65 La fuerza de la extremidad superior por la abducción de cadera, la aducción de cadera, la flexión de cadera, la flexión de rodilla, la dorsiflexión del tobillo y la flexión plantar se incrementó de una puntuación motor promedio de 3,2 a 3,7 ($p=0,0065$, de Friedeman) durante la medicación activa como se muestra en la Fig. 2.

La fuerza de agarre mejoró también en el dinamómetro de mano. La fuerza de agarre se incrementó significativamente desde el inicio del estudio como se comparó después de cuatro semanas de tratamiento ($p=0,0243$; prueba par

ES 2 284 485 T3

de t-student). Sobre las cuatro semanas del procedimiento las mediciones repetidas ANOVA acercaron el significado estadístico ($p=0,0715$, ANOVA) como se muestra en la Figura 3.

Laboratorios

5

Solo tres pruebas de laboratorio tuvieron cambio con significado estadístico. El ácido úrico cambió de 6,4 a 6,5; el SGOT subió de 25,1 a 27,9; y el hematocrito descendió de 42,7 a 41,6. Ninguno de estos cambios es clínicamente significativo y puede reflejar azar estadístico ya que se probaron muchos laboratorios. El resto de pruebas de laboratorio no tuvieron un cambio significante con el agente activo.

10

Placebo

15

No hubo encuentros significantes estadísticamente con el agente placebo. Sin embargo, para aquellos pacientes con el primer agente activo, la fuerza motora y la fuerza de agarre continuó disminuyendo durante hasta dos semanas adicionales después de la primera semana del periodo de fracaso. Esto indica que el efecto biológico neuronal puede continuar durante más de dos semanas.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 284 485 T3

REIVINDICACIONES

5 1. El uso de la 4-aminopiridina para la producción de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso periférico que se elige del Síndrome de Guillain-Barre, la diabetes mellitus, y la neuropatía sensor motora hereditaria.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Efecto de la 4-AP en la fuerza motora de las extremidades inferiores,
 $p < 0.001$ de Friedeman

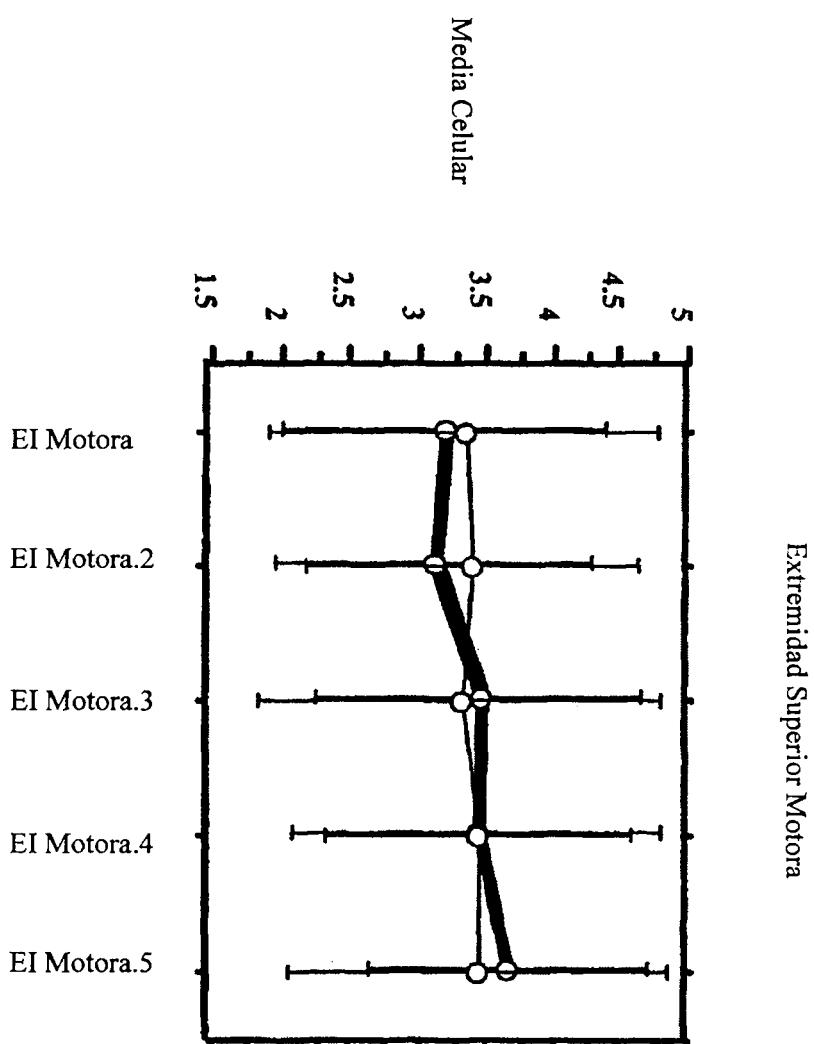


FIGURA 1

Efecto de la 4-AP en la fuerza motora de las extremidades superiores,
 $p=0,0065$ de Friedeman

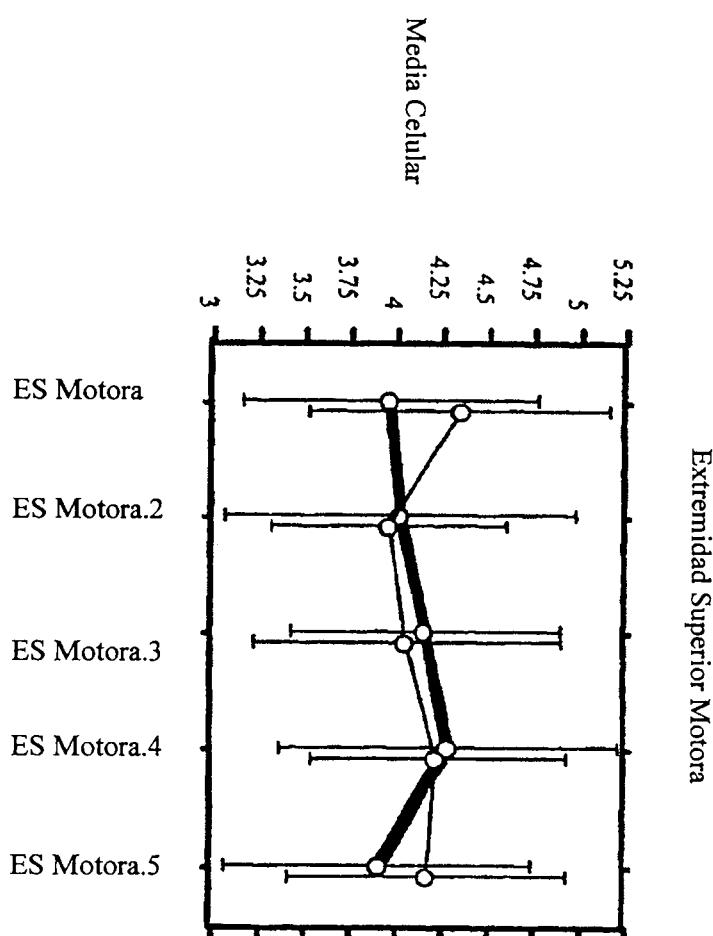


FIGURA 2

Efecto de la 4-AP en la fuerza de agarre, $p=0,0715$;
ANOVA ($p=0,0243$, prueba par de t-student)

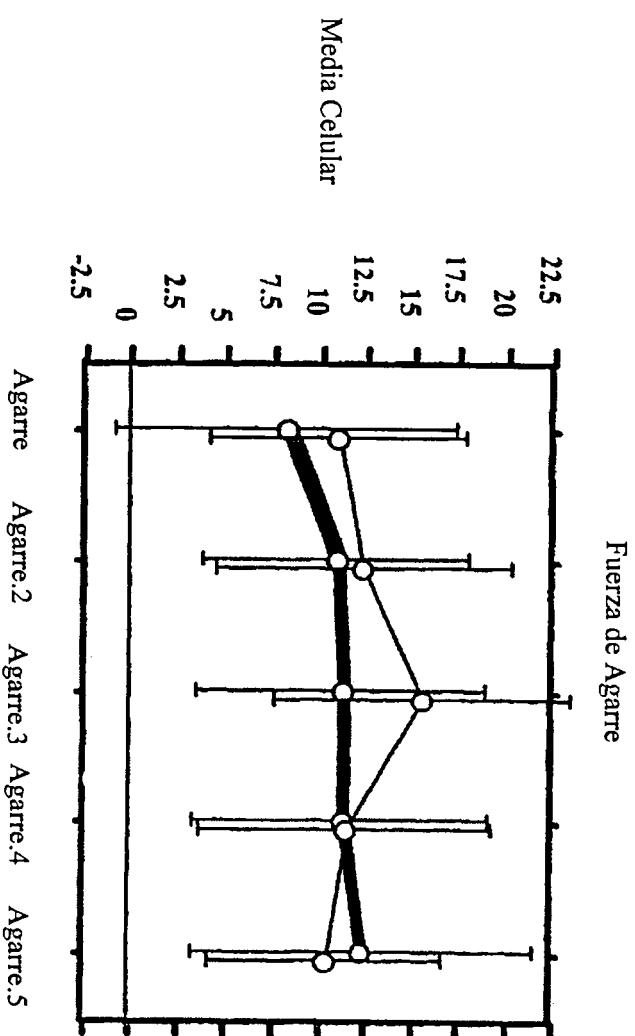


FIGURA 3