



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 316 977**

51 Int. Cl.:
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04726526 .9**
96 Fecha de presentación : **08.04.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1610771**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.01.2006**

54 Título: **Uso de un antagonista de adrenorreceptor $\alpha 2$ para el tratamiento de la epilepsia.**

30 Prioridad: **10.04.2003 US 461413 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2009

73 Titular/es: **ORION CORPORATION**
Orionintie 1
02200 Espoo, FI

72 Inventor/es: **Haapalinna, Antti y**
Pitkänen, Asla

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 316 977 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 un antagonista de adrenoceptor alfa2 para el tratamiento de la epilepsia.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un medicamento para inhibir el desarrollo de la epilepsia. Una realización de la presente invención se refiere, por ejemplo, a un medicamento para la inhibición del desarrollo de la epilepsia que comprende un antagonista de adrenoceptor alfa 2, tal como el definido en la reivindicación 1.

10 **Antecedentes de la invención**

La epilepsia parcial sintomática a menudo se desarrolla en 3 fases: una lesión inicial que daña el cerebro como estado epiléptico (SE), trauma de cabeza, apoplejía, infección, operación neuroquirúrgica ⇔ fase de latencia (epileptogénesis) ⇔ ataques espontáneos (epilepsia). El tratamiento actual de la epilepsia se enfoca exclusivamente en la prevención o la supresión de los ataques. Así, existe una necesidad no encontrada de un producto farmacéutico capaz de inhibir el desarrollo de la epilepsia en pacientes de riesgo. Además, si la epilepsia no puede prevenirse completamente, sería beneficioso modificar el proceso de enfermedad de tal modo que la epileptogénesis condujera a una enfermedad más suave y más fácil de controlar.

Estudios previos han demostrado convincentemente que los antagonistas α 2-adrenérgicos son anticonvulsivos en modelos de ataques agudos, incluyendo ataques inducidos químicamente con ácido cainico (Baran H. *et al.*, Eur J Pharmacol 1985:113: 263-269) o pentilentetrazol (Kulkarni SK., Arch Int Pharmacodyn 1981:252:124-132) así como ataques audiogénicos en ratones DBA/2J genéticamente tendentes a la epilepsia (Kellog C., J Neurochem 1976:106:87-103). Por otra parte, estudios con antagonistas de adrenoceptores α 2 no específicos muestran que son proconvulsivos en ratas (Gellmann RL. *et al.*, J Pharmacol Exp Ther 1987:241(3):891-898, Janumpalli S. *et al.*, J Neurosci 1998:18(6):2004-2008). En seres humanos, la administración oral de un antagonista de adrenoceptor α 2, yohimbina, incrementaba la excitabilidad cortical inducida por estimulación magnética transcraneal (Plewnia C *et al.*, Neurosci Lett 2001:307:41-44).

El atipamezol es un antagonista de adrenoceptor alfa₂ específico que tiene una alta relación de selectividad alfa₂/alfa₁ y no presenta diferencias entre especies (ser humano y roedor) en sus efectos. Como otros antagonistas de adrenoceptor α 2, la administración aguda de atipamezol tiene un efecto proconvulsivo de ataques inducidos por cainato (Halonen T. *et al.*, Brain Res 1995:693:217-224).

35 **Descripción detallada de la invención**

Los solicitantes han descubierto sorprendentemente que un antagonista de adrenoceptor alfa 2 selectivo, el atipamezol (hidrocloruro de 4-(2-etil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1H-imidazol), tiene un claro efecto modificador de la enfermedad sobre la epileptogénesis, es decir, la epilepsia que se desarrolla es más suave y puede no ser progresiva. Así, antagonistas de adrenoceptor alfa2, tales como atipamezol, y sus sales farmacológicamente aceptables, pueden usarse para la inhibición del desarrollo de la epilepsia.

Los antagonistas de adrenoceptor alfa2 de la invención son 4-(2-etil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1H-imidazol, conocido como atipamezol, y sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y orgánicos generalmente usadas para el propósito, que se describen en la Patente de EE.UU. N° 4.689.339, y los análogos halogenados de atipamezol que son 4-(2-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1H-imidazol y 4-(2-etil-5,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1H-imidazol y sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables que se han descrito en la Patente de EE.UU. N° 5.498.623.

Para los propósitos de esta descripción, el término “antagonista de adrenoceptor alfa2 selectivo” se refiere a un compuesto que tiene una relación alfa2/alfa1 mayor de aproximadamente 30.

La cantidad precisa del fármaco que ha de administrarse a un mamífero de acuerdo con la presente invención depende de numerosos factores conocidos por el experto en la técnica, tales como el compuesto que ha de administrarse, el estado general del paciente, el estado que ha de tratarse, la duración de uso deseada, el tipo de mamífero, el método y la ruta de administración. Por ejemplo, para el atipamezol, la dosificación diaria habitual puede ser de 1 a 50 mg para una persona de 70 kg, y puede ser de 10 a 30 mg, por ejemplo, divididos en de 1 a 4 dosis individuales. En otra realización, la dosis para el atipamezol puede ser aproximadamente 10 mg. Rutas típicas de administración incluyen rutas oral, transdérmica, transmucosal y parenteral.

El uso del antagonista de adrenoceptor alfa2 puede iniciarse, por ejemplo, uno o más días después de una lesión que daña el cerebro como trauma de cabeza, isquemia cerebral, infección u operación neuroquirúrgica, y puede iniciarse incluso varias semanas después de tal lesión. Por otra parte, puede iniciarse durante el período interictal (es decir, un período entre dos ataques) después de la lesión inicial que daña el cerebro. Dependiendo de la gravedad de la lesión inicial que daña el cerebro y del estado general del paciente, el tratamiento puede continuarse durante de varias semanas a varios meses e incluso años.

ES 2 316 977 T3

La invención se ilustrará además mediante el siguiente ejemplo.

Ejemplo 1

5 Para simular el ambiente clínico, el tratamiento con antagonista de adrenergico $\alpha 2$ con atipamezol se inició una semana después de la inducción del estado epiléptico (SE) con minibombas Alzet subcutáneas y se continuó durante 9 semanas. Se llevaron a cabo dos estudios independientes.

Animales

10 Ratas Harlan Sprague-Dawley macho (300-350 g. Países Bajos) se usaron en este estudio. Después de la implantación de electrodos, las ratas se alojaron en jaulas individuales a una temperatura de 19-21°C, con humedad a 50-60% y las luces encendidas de 7,00-19,00. Croquetas alimenticias estándar y agua estaban disponibles libremente.

15 Implantación de electrodos

Los animales fueron anestesiados con una inyección intraperitoneal de pentobarbital sódico (60 mg/kg) e hidrato de cloral (60 mg/kg) y se les insertó una estructura estereotáxica (lambda y bregma al mismo nivel horizontal). Un par de electrodos estimulantes (0,5 mm de separación de las puntas) se implantó en el núcleo lateral de la amígdala izquierda (3,6 mm posterior, 5,0 mm lateral y 6,5 mm ventral con respecto a la bregma). Un tornillo de acero inoxidable se insertó en la calavera por encima de la corteza frontal derecha y servía como electrodo cortical (3 mm anterior con respecto a la bregma, 2 mm lateral con respecto a la línea media). Dos tornillos de acero inoxidable se insertaron en la calavera bilateralmente sobre el cerebelo, que servían como electrodos indiferente y de tierra. Los electrodos se fijaron con acrilato dental. Se dejó que las ratas se recuperaran de la operación quirúrgica durante 14 d, después de los cuales se inició la estimulación eléctrica.

Inducción de SE

Después de la descarga se determinó el umbral estimulando la amígdala con un conjunto de un segundo de impulsos de onda cuadrada bipolares de 1 ms (60 Hz, 50-400 μ A de pico a pico). Solo las ratas en las que podían inducirse posdescargas a 400 μ A o a un nivel de corriente inferior se incluían en el estudio.

Para inducir el SE, la amígdala se estimuló repetidamente a intervalos de 500 ms con un conjunto de impulsos que duraban 100 ms (impulsos bipolares de 60 Hz de 1 ms a 400 μ A de pico a pico). Después de 20 minutos, se interrumpió la estimulación y se observó el comportamiento y la actividad de ataques electrográficos durante 5 min. Si el animal no cumplía el criterio de SE clónica (actividad epileptiforme continua y ataques clónicos recurrentes), la estimulación se reanudaba y el comportamiento del animal se verificó de nuevo después de 10 min. Una vez que se alcanzaba el criterio de SE, no seguía más estimulación. Después de 3 h, el SE se terminaba inyectando 20 mg/kg de diazepam (i.p.).

Administración de vehículo, diazepam y atipamezol

Se administró vehículo (solución salina al 0,9%, Natrosteril 9 mg/ml, Baxter, Vantaa, Finlandia) a través de minibombas Alzet subcutáneas con una velocidad de bombeo de 9,15 μ l/h en una semana y 2,61 μ l/h en 8 semanas, empezando una semana después de la estimulación. Las minibombas se implantaron subcutáneamente en el lomo entre los omóplatos de acuerdo con las instrucciones proporcionadas por el fabricante. Para la implantación, los animales fueron anestesiados con una inyección intraperitoneal de pentobarbital sódico (60 mg/kg) e hidrato de cloral (60 mg/kg).

50 Se administró diazepam a las 3 h después del comienzo del SE (20 mg/kg, i.p.). El tratamiento con atipamezol se inició una semana después del SE. El compuesto se administró con minibombas osmóticas Alzet subcutáneas y continuó durante 9 semanas. El atipamezol se disolvió en NaCl estéril al 0,9%. La concentración de atipamezol se ajustó de acuerdo con el peso de la rata y la velocidad de bombeo para obtener un caudal constante de 100 μ g/kg/h.

55 Grupos de estudio

Grupos de tratamiento en el Estudio 1

- 60 ■ DZP (diazepam) + vehículo (n = 11): Ratas con SE tratadas con DZP (20 mg/kg, i.p.) a 3 h después del comienzo de SE. Tratamiento crónico con vehículo (NaCl al 0,9%, minibombas Alzet subcutáneas) durante 9 semanas empezando 1 semana después del SE.
- 65 ■ DZP + atipamezol (n = 7): Ratas con SE tratadas con DZP (20 mg/kg, i.p.) 3 h después del comienzo de SE. Tratamiento crónico con atipamezol (100 μ g/kg/h, minibombas Alzet subcutáneas) durante 9 semanas empezando 1 semana después del SE.

ES 2 316 977 T3

Grupos de tratamiento en el Estudio 2

- Controles (n = 9): Controles operados no estimulados y no tratados.
- 5 ■ ∅ + vehículo (n = 11): Sin tratamiento 3 h después del comienzo del SE. Tratamiento crónico con vehículo (NaCl al 0,9% en minibomba Alzet subcutánea durante 9 semanas empezando 1 semana después del SE.
- 10 ■ DZP + vehículo (n = 10): Tratamiento con diazepam (20 mg/kg, i.p.) 3 h después del comienzo del SE. Tratamiento crónico con vehículo (NaCl al 0,9% en minibomba Alzet subcutánea durante 9 semanas empezando 1 semana después del SE.
- 15 ■ ∅ + atipamezol (n = 10): Sin tratamiento a las 3 h después del comienzo del SE. Tratamiento crónico con vehículo (100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, minibombas Alzet subcutáneas) durante 9 semanas empezando 1 semana después del SE.
- DZP + atipamezol (n = 11): Tratamiento con diazepam (20 mg/kg, i.p.) 3 h después del comienzo del SE. Tratamiento crónico con vehículo (100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, minibombas Alzet subcutáneas) durante 9 semanas empezando 1 semana después del SE.

20 **Resultados**

Los datos combinados procedentes de los dos estudios diferentes se resumen en la Tabla 1. Ninguno de los animales en el grupo DZP + atipamezol desarrollaba epilepsia grave, mientras que 50% de las ratas en el grupo de DZF + vehículo tenía >1 ataque/día ($p>0,05$). No se observó progresión entre los dos seguimientos.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 316 977 T3

TABLA 1

Número de animales con epilepsia grave (>1 ataque/día) o suave (≤ 1 ataque/día) en los diferentes grupos de tratamiento

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

	Durante el tratamiento		Después del tratamiento		Total	
	grave	suave	grave	suave	grave	suave
Estudio 1						
DZP + vehículo	4/10	6/10	4/9	5/9	5/10	5/10
DZP + atipamezol	0/3	3/3	0/4	4/4	0/5	5/5
<i>Prueba exacta de Fischer</i>	ns		ns		ns	
Estudio 2						
∅ + vehículo	3/8	5/8	3/7	4/7	4/8	4/8
DZP + vehículo	3/4	1/4	2/3	1/3	2/4	2/4
∅ + atipamezol	1/8	7/8	1/7	6/7	1/8	7/8
DZP + atipamezol	0/9*	9/9	0/9*	9/9	0/9	9/9#
<i>Prueba exacta de Fischer</i>	p<0,05		p<0,05		p<0,05	
Estudio 1 + Estudio 2						
∅/DZP + vehículo	10/22	12/22	10/19	9/19	11/22	11/22
∅/DZP + atipamezol	1/20	19/20	1/20	19/20	1/22	21/22
<i>Prueba exacta de Fischer</i>	p<0,01		p<0,01		p<0,01	

Abreviaturas: ns, no significativo. Significaciones estadísticas entre los animales tratados con atipamezol y no tratados:

*p<0,05 en comparación con el grupo de DZP+vehículo; #p<0,05 en comparación con el grupo de ∅ + vehículo (prueba exacta de Fischer)

REIVINDICACIONES

5 1. Un antagonista de adrenergico receptor alfa2 para el uso en la inhibición del desarrollo de la epilepsia en un paciente con riesgo de desarrollar epilepsia, en donde el agonista de adrenergico receptor alfa2 es atipamezol, o un análogo halogenado de atipamezol, que es 4-(2-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1H-imidazol o 4-(2-etil-5,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1H-imidazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 2. El antagonista de adrenergico receptor alfa2 de acuerdo con la reivindicación 1, que es atipamezol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El antagonista de adrenergico receptor alfa2 de acuerdo con la reivindicación 1, que es 4-(2-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1H-imidazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 4. El antagonista de adrenergico receptor alfa2 de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho riesgo de desarrollar epilepsia está provocado por trauma de cabeza, isquemia cerebral, infección u operación neuroquirúrgica.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65