



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 284 858**

51 Int. Cl.:
A61K 38/00 (2006.01)
A61K 31/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02724904 .4**
86 Fecha de presentación : **24.01.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1471871**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **03.11.2004**

54 Título: **Tratamiento de disfunción neurológica que comprende sulfamatos de fructopiranos y eritropoyetina.**

30 Prioridad: **02.02.2001 US 266194 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2007

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

73 Titular/es: **Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.**
U.S. Route nº 202, P.O. Box 300
Raritan, New Jersey 08869-0602, US

72 Inventor/es: **Plata Salaman, Carlos y**
Smith-Swintosky, Virginia

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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

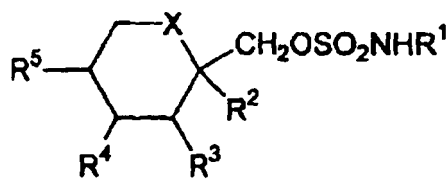
Tratamiento de disfunción neurológica que comprende sulfamatos de fructopiranososa y eritropoyetina.

5 Referencia cruzada con solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica prioridad sobre la solicitud provisional de Estados Unidos N° de serie 60/226.194, presentada el 2 de febrero de 2001.

10 Antecedentes de la invención

Los sulfamatos de fructopiranososa, compuestos de Fórmula I,



son compuestos anti-epilépticos estructuralmente nuevos que son anticonvulsivos de alta eficacia en ensayos animales (Maryanoff *et al.*, *J. Med. Chem.* (1987) **30**: 880-887; Maryanoff *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1993) **3**: 2653-2656; Shank *et al.*, *Epilepsia* (1994) **35**: 450-460; y Maryanoff *et al.*, *J. Med. Chem.* (1998) **41**: 1315-1343). Estos compuestos los abarcan tres Patentes de Estados Unidos: N° 4.513.006, N° 5.242.942 y N° 5.384.327. Uno de estos compuestos, el sulfamato de 2,3,4,5-bis-O-(1-metiletilideno)-β-D-fructopiranososa conocido como topiramato, ha demostrado en ensayos clínicos de epilepsia humana ser eficaz como terapia accesoria o como monoterapia para tratar ataques parciales simples y complejos y ataques generalizados de forma secundaria (Faught *et al.*, *Epilepsia* (1995) **36** (S4): 33; Sachdeo *et al.*, *Epilepsia* (1995) **36**(S4): 33; T.A. Glauser, *Epilepsia* (1999) **40**(S5): S71-80; y R.C. Sachdeo, *Clin. Pharmacokinet.* (1998) **34**: 335-346) y actualmente se comercializa para el tratamiento de ataques en pacientes con epilepsia parcial simple y compleja y ataques en pacientes con ataques generalizados primarios o secundarios en los Estados Unidos, Europa y la mayoría del resto de mercados por todo el mundo.

Inicialmente se descubrió que los sulfamatos de fructopiranososa, compuestos de Fórmula I, poseen actividad anticonvulsiva en el ensayo tradicional de ataque por electroshock máximo (MES) en ratones (Shank *et al.*, *Epilepsia* (1994) **35**: 450-460). Los estudios posteriores mostraron que los Compuestos de Fórmula I también eran altamente eficaces en el ensayo MES en ratas. También se descubrió que el topiramato bloqueaba eficazmente los ataques en varios modelos de epilepsia en roedores (Nakamura *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* (1994) **254**: 83-84) y en un modelo animal de epilepsia inducida (A. Wauquier y S. Zhou, *Epilepsy Res.* (1996) **24**: 73-77).

Shank *et al.*, en la publicación WIPO WO 98/00124, describen el uso de sulfamatos de fructopiranososa, compuestos de fórmula I, para el tratamiento de neurodegeneración postisquémica. Además, se ha informado de que el topiramato tiene un efecto neuroprotector dependiente de la dosis y del uso, cuando se usa dos horas después de la embolización MCA en un modelo de rata de isquemia focal (Yang *et al.*, *Brain Res.* (1998) **804**(2): 169-76). También se describió el efecto neuroprotector del topiramato contra el daño neuronal después de isquemia global en jerbos mediante oclusión bilateral de la carótida y en ratas mediante paro cardíaco (Lee *et al.*, *Neuroscience Lett.* (2000) **281**(2-3): 183-186; Edmons *et al.*, *Life Sciences* (2001) **69**: 2265-2277).

Más recientemente, se sugirió que la adición de topiramato a uroquinasa a dosis baja beneficiaba el tratamiento de apoplejía isquémica mejorando la recuperación neurológica, atenuando la magnitud del infarto y reduciendo el riesgo de daño cerebral (Yang *et al.*, *Neuropharm.* (2000) **39**(5): 881-888; Yang *et al.*, *J. Neurosurg.* (2000) **92**(5): 841-847).

R. P. Shank en la publicación WIPO WO 00/61138 describe el uso de sulfamatos de fructopiranososa, compuestos de fórmula I, para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos crónicos. R. P. Shank en la Patente de Estados Unidos N° 5.753.694 describe el uso de sulfamatos de fructopiranososa, compuestos de fórmula I, para el tratamiento de esclerosis lateral amiotrófica (ALS).

Estudios recientes demostraron que el topiramato promueve la extensión de axones en cultivos neuronales de rata y la recuperación de la función después de lesión de compresión de nervios faciales en la rata. En estos estudios, los efectos neurotróficos del topiramato eran dependientes de la dosis (Smith-Swintosky *et al.*, *NeuroReport* (2001) **17**: 1031-1034).

Existen sugerencias de que el topiramato puede alterar la atención de algunos individuos, un efecto secundario frecuentemente observado de los anti-epilépticos (L. A. Burton y C. Harden, *Epilepsy Res.* (1997) **27**: 29-32). También se ha informado de que el topiramato, en ciertas circunstancias, puede tener un impacto negativo sobre la cognición, que es coherente con las quejas subjetivas de algunos pacientes (Thompson *et al.*, *J. Neurosurg. Psych.* (2000) **69**(5): 636-641). Sin embargo, estos efectos del topiramato sobre el sistema nervioso central generalmente son de gravedad

suave a moderada, se producen normalmente en las fases tempranas del tratamiento (a menudo durante la titulación), se resuelven con tratamiento continuado y son reversibles (*Reife et al., Epilepsia* (2000) **41**(Sup 1): S66-S71). Además, la introducción gradual de topiramato reduce el alcance de la alteración cognitiva (*Aldenkamp et al., Epilepsia* (2000) **41**(9): 1167-1178).

5

La eritropoyetina (EPO) es una hormona glicoprotéica producida por el riñón en respuesta a hipoxia de los tejidos que estimula la producción de glóbulos rojos en la médula ósea. El gen de la eritropoyetina se ha clonado y se ha expresado en células de ovario de hámster chino (CHO) como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 4.703.008. La eritropoyetina humana recombinante (r-HuEPO, rhEPO, Epoetin alfa) tiene una secuencia de aminoácidos idéntica a la de la eritropoyetina urinaria humana y las dos son indistinguibles en ensayos químicos, físicos e inmunológicos. La eritropoyetina humana recombinante actúa aumentando la cantidad de células capaces de diferenciarse en eritrocitos maduros, desencadenando su diferenciación y aumentando la síntesis de hemoglobina para desarrollar eritroblastos (S.B. Krantz, *Blood* (1991) 77: 419-434; B.S. Beckman y M. Mason-Garcia, *Faseb Journal* (1991) 5: 2958-2964).

La comercialización de Epoetin alfa para el tratamiento de anemia está aprobada en muchos países. Epoetin alfa tiene otros usos potenciales que incluyen, aunque sin limitación, anemia en fallo renal crónico (diálisis y pre-diálisis), anemia en pacientes VIH positivos tratados con zidovudina, anemia en pacientes de cáncer que reciben quimioterapia basada en platino, como facilitador de pre-donación de sangre autóloga y como un adyuvante peri-quirúrgico para reducir la posibilidad de que se requieran transfusiones de sangre alogénica en pacientes sometidos a cirugía ortopédica.

La EPO influye a las células madre neuronales, probablemente durante el desarrollo embrionario y posiblemente durante experimentos de diferenciación *in vitro* (*Juul et al., Pediatr. Dev. Pathol.* (1999) 2(2): 148-158; *Juul et al., Pediatr. Res.* (1998) **43**(1): 40-49). Además, los neonatos y lactantes que padecen lesión del SNC por hipoxia, meningitis y hemorragia intraventricular, muestran un efecto neuroprotector dependiente de EPO (*Juul et al., Ped. Res.* (1999) **46**(5): 543-547).

La EPO ayuda a prevenir la apoptosis de tejido neural en casos de lesión que crea hipoxia. Esto puede deberse a la producción local de EPO por astrocitos y otras células cerebrales (*Morishita et al., Neuroscience* (1996) **76**(1): 105-116). Además, la EPO puede cruzar la barrera sangre-cerebro en afecciones clínicas asociadas con una alteración, rotura o des-regulación de la barrera. La neuroprotección se demostró en tejido del hipocampo de jerbos y cerebrocortical de ratas (*Sakanaka et al., P.N.A.S. USA* (1998) **95**(8): 4635-4640; *Sadamoto et al., Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1998) **253**(1): 26-32).

La administración de EPO reduce el volumen de infarto cerebral en ratones sometidos a isquemia cerebral (*Bernaudo et al., J. Cereb. Blood Flow Metab.* (1999) **19**(6): 643-51), reduce el volumen de infarto cerebral en ratas después de la oclusión de la arteria cerebral media (*Brines et al., P.N.A.S. USA* (2000) 97(19): 10526-31), previene la discapacidad de orientación y el infarto cortical en ratas con oclusión permanente de la arteria cerebral media (*Sadamoto et al., Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1998) **9/253**(1): 26-32), reduce el número de neuronas necróticas corticales en un modelo de conejo de isquemia cerebral provocada por hemorragia subaracnoidea (*Alafaci et al., Eur. J. Pharmacol.* (2000) **13/406**(2): 219-25) y protege a las neuronas corticales de hipoxia y toxicidad AMPA (A. D. Sinor y D. A. Greenberg, *Neurosci. Lett.* (2000) **290**(3): 213-5). La EPO también mejora la función cognitiva en pacientes crónicos de hemodiálisis (L. Kambova, *Nephrol. Dial. Transplant.* (1998) **13**(1): 229-30; *Temple et al., Nephrol. Dial. Transplant.* (1995) **10**(9): 1733-1738; y A. R. Nissenson, *Am. J. Kidney Dis.* (1992) **20**(1 Sup. 1): 21-24).

La EPO también induce efectos biológicos sobre células PC12 incluyendo cambios en Ca²⁺, cambios en el potencial de membrana y fomento de la supervivencia después de intoxicación por glutamato y retirada de NGF. Esto se interpretó como la viabilidad y la función estimulante neural de EPO (*Koshimura et al., J. Neurochem.* (1999) **72**(6): 2565-2572; *Tabira et al., Int. J. Dev. Neurosci.* (1995) **13**(3/4): 241-252).

50

La EPO también puede influir en la obligación de las células madre neuronales de impulsar la diferenciación de neuronas en vez de astrocitos u oligodendrocitos. Esto es similar a la actividad de EPO, donde funciona para impulsar la obligación de las células madre hematopoyéticas para diferenciarse en neuronas, y que muestra una función neuroprotectora para las neuronas existentes (publicación WIPO número WO 99/21966, publicada el 6 de mayo de 1999 por *Weiss et al.*).

Más recientemente, *Ehrenreich et al.*, en la publicación WIPO WO 00/35475 describen el uso de eritropoyetina para el tratamiento de isquemia cerebral, por ejemplo en pacientes de apoplejía.

Brines et al., en la publicación WIPO WO 00/61164 describen la modulación de la función excitable del tejido mediante administración periférica de eritropoyetina.

O'Brien et al., en la Patente de Estados Unidos N° 5.700.909 expedida el 23 e diciembre de 1997 (SEC ID N° 11) describen una secuencia de un péptido de 17 aminoácidos de EPO que actúa a través de EPO-R para inducir actividad biológica en células NS20Y, SK-N-MC y PC12 incluyendo crecimiento, diferenciación, neuroprotección y prevención de muerte celular neuronal. Este péptido (denominado epopéptido AB) no fomenta la proliferación de células hematológicas, de este modo parece inactivo en líneas celulares eritropoyéticas debido por supuesto a su sensibilidad a EPO. Cuando se inyectó el epopéptido AB en el músculo de ratones, la frecuencia de crecimiento

65

de placa motora terminal en los músculos adyacentes aumentó de manera similar a la inducida por el factor ciliar neurotrófico. Estos datos se interpretan dentro del concepto de que las células neuronales (pero no las hematológicas) responden a una secuencia peptídica dentro de EPO y que EPO puede tener dominios diferentes para la actividad neurotrófica y hematotrófica (*Campana et al., Int. J. Mol. Med.* (1998) **1**(1): 235-241; J. S. O'Brien en la Patente de Estados Unidos Nº 5.700.909, expedida el 23 de diciembre de 1997; J. S. O'Brien en la Patente de Estados Unidos Nº 5.571.787, expedida el 5 de noviembre de 1996; J. S. O'Brien en la Patente de Estados Unidos Nº 5.714.459, expedida el 3 de febrero de 1998; y J. S. O'Brien y Y. Kashimoto en la Patente de Estados Unidos Nº 5.696.080, expedida el 9 de diciembre de 1997).

Zivin et al., en la publicación WIPO WO 96/40772, describen dímeros peptídicos que se comportan como agonistas del receptor de la superficie celular en su forma dimérica, incluyendo por ejemplo dímeros peptídicos que se unen al receptor de eritropoyetina y estimulan su función.

Sin embargo la co-terapia que usa sulfamatos de fructopiranosos y eritropoyetina aún no se ha contemplado en la técnica.

Sumario de la invención

Actualmente se ha descubierto que la co-terapia con uno o más sulfamatos de fructopiranosos y eritropoyetina es útil para tratar disfunción neurológica.

Ilustrativa de la invención es la co-terapia, a un sujeto en necesidad de la misma, de uno o más sulfamatos de fructopiranosos y eritropoyetina para el tratamiento de una disfunción neurológica, en la que el(los) sulfamato(s) de fructopiranosos y la eritropoyetina puede(n) administrarse mediante cualquier medio adecuado, de forma simultánea, de forma secuencial, por separado o en una única composición farmacéutica.

Ilustrativa de la invención es una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable, uno o más sulfamatos de fructopiranosos y eritropoyetina. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica preparada mezclando uno o más sulfamatos de fructopiranosos, eritropoyetina y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Un proceso que ilustra la invención es un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar uno o más sulfamatos de fructopiranosos, eritropoyetina y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En la presente invención también se incluye el uso de uno o más sulfamatos de fructopiranosos y eritropoyetina en la preparación de un medicamento para tratar: (a) un trastorno neurodegenerativo agudo, (b) un trastorno neurodegenerativo crónico, (c) demencia, (d) pérdida de memoria, (e) capacidad mental reducida, (f) deterioro mental, (g) una manifestación neurológica resultante de enfermedad o lesión de cualquier sistema fisiológico, (h) una manifestación psiquiátrica resultante de enfermedad o lesión de cualquier sistema fisiológico, (i) una manifestación neurológica de enfermedades periféricas, (j) una manifestación psiquiátrica de enfermedades periféricas, (k) una manifestación neurológica resultante de un trastorno epiléptico, (l) una manifestación psiquiátrica resultante de un trastorno epiléptico, (m) una manifestación neurológica de un estado después de un ictus, después de un ataque o entre ictus y (n) una manifestación psiquiátrica de un estado después de un ictus, después de un ataque o entre ictus en un sujeto en necesidad del mismo.

En la presente invención también se incluye el uso de topiramato y eritropoyetina en la preparación de un medicamento para tratar: (a) un trastorno neurodegenerativo agudo, (b) un trastorno neurodegenerativo crónico, (c) demencia, (d) pérdida de memoria, (e) capacidad mental reducida, (f) deterioro mental, (g) una manifestación neurológica resultante de enfermedad o lesión de cualquier sistema fisiológico, (h) una manifestación psiquiátrica resultante de enfermedad o lesión de cualquier sistema fisiológico, (i) una manifestación neurológica de enfermedades periféricas, (j) una manifestación psiquiátrica de enfermedades periféricas, (k) una manifestación neurológica resultante de un trastorno epiléptico, (l) una manifestación psiquiátrica resultante de un trastorno epiléptico, (m) una manifestación neurológica de un estado después de un ictus, después de un ataque o entre ictus y (n) una manifestación psiquiátrica de un estado después de un ictus, después de un ataque o entre ictus en un sujeto en necesidad del mismo.

Descripción detallada

La presente invención proporciona un método para el tratamiento de disfunción neurológica que comprende la administración de uno o más sulfamatos de fructopiranosos y la administración de eritropoyetina (EPO), en el que la cantidad del(los) sulfamato(s) de fructopiranosos y la cantidad de eritropoyetina se seleccionan para producir un efecto sinérgico.

En una realización de la presente invención, el sulfamato de fructopiranosos es topiramato. En otra realización de la presente invención, la eritropoyetina es epoetin alfa. En otra realización más de la presente invención, el sulfamato de fructopiranosos es topiramato y la eritropoyetina es epoetin alfa.

En la presente invención también se incluye una composición farmacéutica que comprende uno o más sulfamatos de fructopiranosos y eritropoyetina. En la presente invención también se incluye una composición farmacéutica que comprende topiramato y eritropoyetina.

Como se usa en este documento, el término “co-terapia” significará el tratamiento de un sujeto en necesidad del mismo, con administración de uno o más sulfamatos de fructopiranososa y administración de eritropoyetina, en el que el(los) sulfamato(s) de fructopiranososa y la eritropoyetina se administran mediante cualquier medio adecuado, de forma simultánea, de forma secuencial, por separado o en una única composición farmacéutica. Donde el(los) sulfamato(s) de fructopiranososa y la eritropoyetina se administran en formas de dosificación separadas, la cantidad de dosificaciones administradas para cada compuesto puede ser igual o diferente. El(los) sulfamato(s) de fructopiranososa y la eritropoyetina pueden administrarse mediante la misma o diferentes vías de administración. El(los) sulfamato(s) de fructopiranososa y la eritropoyetina pueden administrarse de acuerdo con regímenes simultáneos o alternos, en el mismo o en diferentes momentos durante el curso de la terapia, de forma concurrente en formas divididas o únicas.

Como se usa en este documento la expresión “disfunción neurológica” incluirá trastornos neurodegenerativos agudos; trastornos neurodegenerativos crónicos; demencia, independientemente de la etiología subyacente; manifestaciones neurológicas y psiquiátricas resultantes de enfermedad o lesión de cualquier sistema fisiológico; manifestaciones neurológicas y psiquiátricas de enfermedades periféricas; manifestaciones neurológicas y psiquiátricas de un trastorno epiléptico, estado después de un ictus, después de un ataque o entre ictus; pérdida de memoria; capacidad mental reducida y deterioro mental.

Como se usa en este documento, la expresión “manifestaciones psiquiátricas” incluirá manifestaciones psiquiátricas y neuropsiquiátricas de cualquier enfermedad o lesión. Los ejemplos adecuados incluyen, depresión, ansiedad, irritabilidad, euforia, agresividad, apatía, psicosis, delirios, alucinaciones, disforia, agitación, comportamiento aberrante y alteraciones diurnas o nocturnas, trastornos alimentarios, anorexia.

Los trastornos neurodegenerativos agudos incluidos en los métodos de la presente invención incluyen diversos tipos de trastornos neurodegenerativos agudos asociados con muerte o compromiso celular neuronal incluyendo insuficiencia cerebrovascular, traumatismo cerebral focal, daño cerebral difuso, y lesión de la médula espinal, esto es isquemia o infarto cerebral incluyendo oclusión embólica y oclusión trombótica, reperusión provocada por isquemia aguda, lesión hipóxica-isquémica perinatal, paro cardíaco y hemorragia intracraneal de cualquier tipo (incluyendo epidural, subdural, subaracnoidea e intracerebral) y lesiones intracraneales e intravertebrales (incluyendo confusión, penetración, rotura, compresión y laceración) y síndrome del lactante sacudido.

Los trastornos neurodegenerativos crónicos incluidos en los métodos de la presente invención incluían enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, enfermedad con cuerpos de Lewy difusos, parálisis supranuclear progresiva (síndrome de Steel-Richardson), degeneración multisistémica (síndrome de Shy-Drager), trastornos epilépticos crónicos asociados con neurodegeneración, enfermedades de las neuronas motoras incluyendo esclerosis lateral amiotrófica, ataxias degenerativas, degeneración cortical basal, complejo de Guam de ALS-Parkinson-Demencia, panencefalitis esclerotizante subaguda, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, sinucleinopatías (incluyendo atrofia multisistémica), afasia progresiva primaria, degeneración estriatonigral, enfermedad de Machado-Joseph/ataxia espinocerebral de tipo 3 y degeneraciones olivopontocerebelares, enfermedad de Gilles de la Tourette, parálisis bulbar y peribulbar, atrofia muscular espinal y espinobulbar (enfermedad de Kennedy), esclerosis múltiple, esclerosis lateral primaria, paraplejia espástica familiar, enfermedad de Werdnig-Hoffmann, enfermedad de Kugelberg-Welander, enfermedad de Tay-Sach, enfermedad de Sandhoff, enfermedad espástica familiar, enfermedad de Wohlfart-Kugelberg-Welander, paraparesis espástica, leucoencefalopatía multifocal progresiva, disautonomía familiar (síndrome de Riley-Day) y enfermedades causadas por priones (Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, insomnios Kuru y familiar fatal).

Otras afecciones incluidas en los métodos de la presente invención incluyen demencias, independientemente de la etiología subyacente, incluyendo demencia relacionada con la edad y otras demencias y afecciones con pérdida de memoria incluyendo demencia asociada con la enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, enfermedad de materia blanca difusa (enfermedad de Binswanger), demencia de origen endocrino o metabólico, demencia de traumatismo craneal y daño cerebral difuso, demencia pugilística y demencia del lóbulo frontal.

En la presente invención también se incluye el tratamiento y/o prevención de trastornos de memoria, incluyendo pérdida de memoria, capacidad mental reducida y deterioro mental.

En la presente invención también se incluye el tratamiento y/o prevención de manifestaciones neurológicas y psiquiátricas resultantes de lesión química, tóxica, infecciosa, y por radiación del sistema nervioso y como resultado de parto prematuro; tratamiento y/o prevención de consecuencias neurológicas y psiquiátricas de encefalopatías incluyendo, aunque sin limitación, las de origen anóxico-isquémico, hepático, glucémico, urémico, electrolítico y endocrino; tratamiento y/o prevención de manifestaciones neurológicas (incluyendo cognitivas) y psiquiátricas (incluyendo, aunque sin limitación, psicopatología, depresión o ansiedad), asociadas con enfermedades periféricas; y el tratamiento y/o prevención de plexopatías (incluyendo parálisis del plexo), neuropatías multifocales, neuropatías sensoriales, neuropatías motoras, neuropatías senso-motoras, neuropatías infecciosas, neuropatías autónomas, neuropatías senso-autónomas, neuropatías desmielinizantes (incluyendo síndrome de Guillain-Barre y poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica), otras neuropatías inflamatorias e inmunes, neuropatías inducidas por fármacos, neuropatías inducidas por tratamientos farmacológicos, neuropatías inducidas por toxinas, neuropatías traumáticas (incluyendo, neuropatías de compresión, aplastamiento, laceración y segmentación), neuropatías metabólicas, neuropatías endocrinas y paraneoplásicas y otras neuropatías tales como enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (tipo 1a, 1b, 2, 4a, unida a 1-X), ataxia de Friedreich, leucodistrofia metacromática, enfermedad de Refsum, adrenomielieneuropatía, Ataxia-

telangiectasia, neuropatía de Déjerine-Sottas (tipos A y B), síndrome de Lambert-Eaton y trastornos de los nervios craneales.

En la presente invención también se incluyen el tratamiento y/o prevención de manifestaciones neurológicas y psiquiátricas resultantes de enfermedad o lesión de cualquier sistema fisiológico.

En la presente invención también se incluyen el tratamiento y/o prevención de manifestaciones neurológicas y psiquiátricas resultantes de trastornos neurodegenerativos agudos (incluyendo insuficiencia cerebrovascular, traumatismo cerebral focal, daño cerebral difuso y lesión de la médula espinal), tales como depresión, trastornos de ansiedad, psicopatología, deficiencia cognitiva, pérdida de memoria y capacidad mental reducida.

En la presente invención también se incluyen el tratamiento y/o prevención de manifestaciones neurológicas y psiquiátricas resultantes de cualquier trastorno epiléptico, incluyendo las manifestaciones neurológicas y psiquiátricas resultantes de estados después de un ataque y después de un ictus, tales como psicosis, depresión, trastornos de ansiedad, deficiencias cognitivas, pérdida de memoria o manifestaciones neurológicas y psiquiátricas que pueden producirse entre ictus, tales como psicosis.

Otras afecciones clínicas incluidas en los métodos de la presente invención incluyen tratar y/o prevenir las manifestaciones neurológicas (incluyendo cognitivas) y psiquiátricas (incluyendo psicopatología, depresión o ansiedad) asociadas con enfermedades periféricas incluyendo déficit de EPO (por ejemplo, enfermedad renal), pérdida de sangre de cualquier clase (incluyendo, aunque sin limitación, hemodiálisis, diálisis peritoneal, recogida de muestras de diagnóstico, hemorragia gastrointestinal oculta), fallo renal y enfermedad renal en etapa terminal, trasplante renal y otros trastornos asociados con anemia y manifestaciones neurológicas y psiquiátricas, incluyendo malignidades hematológicas y no hematológicas/cáncer, pacientes que reciben quimioterapia (incluyendo cisplatino) y otros fármacos (incluyendo, aunque sin limitación, zidovudina), otros trastornos hematológicos (incluyendo, aunque sin limitación, anemia de células falciformes y talasemia), trastornos inflamatorios e infecciosos (incluyendo, aunque sin limitación, infecciones de inmunodeficiencia humana), enfermedades autoinmunes sistémicas crónicas (incluyendo lupus eritematoso sistémico), Púrpura de Henoch Schonlein y síndrome urémico hemolítico.

La invención incluye un método para tratar y/o prevenir trastornos neurodegenerativos agudos incluyendo insuficiencia cerebrovascular, traumatismo cerebral focal, daño cerebral difuso, y lesión de la médula espinal, esto es, isquemia o infarto cerebral incluyendo oclusión embólica y oclusión trombótica, reperusión provocada por isquemia aguda, lesión hipóxica-isquémica perinatal, paro cardíaco y hemorragia intracraneal de cualquier tipo (incluyendo epidural, subdural, subaracnoidea e intracerebral), método que comprende co-terapia a un sujeto en necesidad de la misma, con una cantidad terapéuticamente eficaz de un sulfamato de fructopiranososa y eritropoyetina, en el que la cantidad de sulfamato de fructopiranososa y la cantidad de eritropoyetina se seleccionan para producir un efecto sinérgico.

La invención también incluye un método para tratar y/o prevenir trastornos neurodegenerativos crónicos incluyendo enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, enfermedad con cuerpos de Lewy difusos, parálisis supranuclear progresiva (síndrome de Steel-Richardson), degeneración multisistémica (síndrome de Shy-Drager), trastornos epilépticos crónicos asociados con neurodegeneración, enfermedades de las neuronas motoras, esclerosis lateral amiotrófica, ataxias degenerativas, degeneración cortical basal, complejo de Guam de ALS-Parkinson-Demencia, panencefalitis esclerotizante subaguda, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, sinucleinopatías, afasia progresiva primaria, degeneración estriatonigral, enfermedad de Machado-Joseph/ataxia espinocerebral de tipo 3 y degeneraciones olivopontocerebelares, enfermedad de Gilles de la Tourette, parálisis bulbar, parálisis peribulbar, atrofia muscular espinal, atrofia muscular espinobulbar (enfermedad de Kennedy), esclerosis múltiple, esclerosis lateral primaria, paraplejía espástica familiar, enfermedad de Werdnig-Hoffmann, enfermedad de Kugelberg-Welander, enfermedad de Tay-Sach, enfermedad de Sandhoff, enfermedad espástica familiar, enfermedad de Wohlfart-Kugelberg-Welander, paraparesis espástica, leucoencefalopatía multifocal progresiva, disautonomía familiar (síndrome de Riley-Day) y enfermedad causada por priones, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, insomnio Kuru e insomnio familiar fatal, método que comprende co-terapia a un sujeto en necesidad de la misma, con una cantidad terapéuticamente eficaz de un sulfamato de fructopiranososa y eritropoyetina, en el que la cantidad de sulfamato de fructopiranososa y la cantidad de eritropoyetina se seleccionan para producir un efecto sinérgico.

La invención también incluye un método para tratar y/o prevenir manifestaciones clínicas de enfermedad de Alzheimer que incluyen deficiencias cognitivas y de lenguaje, apraxias, depresión, delirios y otros síntomas y signos psiquiátricos y trastornos del movimiento y la marcha, método que comprende co-terapia a un sujeto en necesidad de la misma, con una cantidad terapéuticamente eficaz de un sulfamato de fructopiranososa y eritropoyetina, en el que la cantidad de sulfamato de fructopiranososa y la cantidad de eritropoyetina se seleccionan para producir un efecto sinérgico.

La invención también incluye un método para tratar y/o prevenir demencia incluyendo demencia en enfermedad de Alzheimer (así como un método para tratar y/o prevenir otras manifestaciones clínicas de la enfermedad de Alzheimer que incluyen deficiencias cognitivas y de lenguaje, apraxias, depresión, delirios y otros síntomas y signos psiquiátricos y trastornos del movimiento y la marcha) método que comprende co-terapia a un sujeto en necesidad de la misma, con una cantidad terapéuticamente eficaz de un sulfamato de fructopiranososa y eritropoyetina, en el que la cantidad de sulfamato de fructopiranososa y la cantidad de eritropoyetina se seleccionan para producir un efecto sinérgico.

La invención incluye además un método para mejorar la memoria y/o la capacidad mental y/o para detener el desarrollo del deterioro mental, método que comprende co-terapia a un sujeto en necesidad de la misma, con una cantidad terapéuticamente eficaz de un sulfamato de fructopiranososa y eritropoyetina, en el que la cantidad de sulfamato de fructopiranososa y la cantidad de eritropoyetina se seleccionan para producir un efecto sinérgico.

La invención incluye además un método para mejorar la memoria y/o la capacidad mental y/o para detener el desarrollo del deterioro mental incluyendo en un paciente de enfermedad de Alzheimer, método que comprende co-terapia a un sujeto en necesidad de la misma, con una cantidad terapéuticamente eficaz de un sulfamato de fructopiranososa y eritropoyetina, en el que la cantidad de sulfamato de fructopiranososa y la cantidad de eritropoyetina se seleccionan para producir un efecto sinérgico.

La invención también incluye un método para tratar y/o prevenir las manifestaciones neurológicas y psiquiátricas resultantes de trastornos neurodegenerativos agudos (incluyendo depresión, trastornos de ansiedad, deficiencias cognitivas, pérdida de memoria y capacidad mental reducida), método que comprende co-terapia a un sujeto en necesidad de la misma, con una cantidad terapéuticamente eficaz de un sulfamato de fructopiranososa y eritropoyetina, en el que la cantidad de sulfamato de fructopiranososa y la cantidad de eritropoyetina se seleccionan para producir un efecto sinérgico.

La invención también incluye un método para tratar y/o prevenir las manifestaciones neurológicas (incluyendo cognitivas) y psiquiátricas (incluyendo psicopatología, depresión o ansiedad) asociadas con trastornos neurodegenerativos crónicos, método que comprende co-terapia a un sujeto en necesidad de la misma, con una cantidad terapéuticamente eficaz de un sulfamato de fructopiranososa y eritropoyetina, en el que la cantidad de sulfamato de fructopiranososa y la cantidad de eritropoyetina se seleccionan para producir un efecto sinérgico.

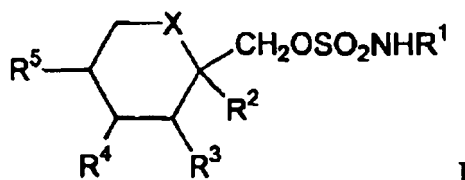
La invención también incluye un método para tratar y/o prevenir las manifestaciones neurológicas y psiquiátricas resultantes de enfermedad o lesión de cualquier sistema fisiológico, método que comprende co-terapia a un sujeto en necesidad de la misma, con una cantidad terapéuticamente eficaz de un sulfamato de fructopiranososa y eritropoyetina, en el que la cantidad de sulfamato de fructopiranososa y la cantidad de eritropoyetina se seleccionan para producir un efecto sinérgico.

La invención también incluye un método para tratar y/o prevenir las manifestaciones neurológicas y psiquiátricas de una enfermedad periférica, método que comprende co-terapia a un sujeto en necesidad de la misma, con una cantidad terapéuticamente eficaz de un sulfamato de fructopiranososa y eritropoyetina, en el que la cantidad de sulfamato de fructopiranososa y la cantidad de eritropoyetina se seleccionan para producir un efecto sinérgico.

La invención también incluye un método para tratar y/o prevenir las manifestaciones neurológicas y psiquiátricas de un trastorno epiléptico, incluyendo las manifestaciones neurológicas y psiquiátricas resultantes de estados después de un ataque y después de un ictus (tales como psicosis, depresión, trastornos de ansiedad, deficiencias cognitivas, pérdida de memoria) y las manifestaciones neurológicas y psiquiátricas que se producen entre ictus (incluyendo, aunque sin limitación, psicosis), método que comprende co-terapia a un sujeto en necesidad de la misma, con una cantidad terapéuticamente eficaz de un sulfamato de fructopiranososa y eritropoyetina, en el que la cantidad de sulfamato de fructopiranososa y la cantidad de eritropoyetina se seleccionan para producir un efecto sinérgico.

Estas y otras realizaciones de la presente invención serán fácilmente evidentes para un especialista en la técnica se pretende que se incluyan en los métodos y composiciones de la presente invención.

Como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, la expresión “sulfamato de fructopiranososa” significará un compuesto de fórmula I:



en la que:

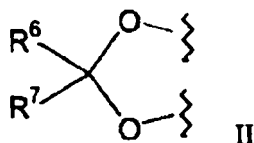
X es CH₂ u oxígeno

R₁ es hidrógeno o alquilo; y

R₂, R₃, R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno o alquilo inferior y, cuando X es CH₂,

ES 2 284 858 T3

R_4 y R_5 pueden ser grupos alqueno unidos para formar un anillo benceno y, cuando X es oxígeno, R_2 y R_3 y/o R_4 y R_5 conjuntamente pueden ser un grupo metilendioxi de la siguiente fórmula II:



en la que:

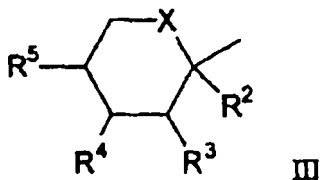
R_6 y R_7 son iguales o diferentes y son hidrógeno, alquilo inferior o son alquilo y están unidos para formar un anillo ciclopentilo o ciclohexilo.

R_1 es en particular hidrógeno o alquilo de aproximadamente uno a cuatro carbonos, tal como metilo, etilo e isopropilo. Alquilo en toda esta memoria descriptiva incluye alquilo de cadena lineal y ramificada. Los grupos alquilo para R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son de aproximadamente uno a tres carbonos e incluye metilo, etilo, isopropilo y n-propilo. Cuando X es CH_2 , R_4 y R_5 pueden combinarse para formar un anillo benceno condensado con el anillo de 6 miembros que contiene X, es decir R_4 y R_5 se definen mediante el grupo alcatrienilo $=\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=-$.

Un grupo particular de compuestos de fórmula I es aquel en el que X es oxígeno y R_2 y R_3 y R_4 y R_5 conjuntamente son grupos metilendioxi de fórmula II, en el que R_6 y R_7 son ambos hidrógeno, ambos alquilo o se combinan para formar un anillo espiro ciclopentilo o ciclohexilo, en particular donde R_6 y R_7 son ambos alquilo tal como metilo. Un segundo grupo de compuestos es aquel en el que X es CH_2 y R_4 y R_5 se unen para formar un anillo benceno. Un tercer grupo de compuesto de fórmula I es aquel en el que R_2 y R_3 son ambos hidrógeno.

Los sulfamatos de fructopiranososa, compuestos de fórmula I, pueden sintetizarse mediante los siguientes métodos:

- (a) Reacción de un alcohol de la fórmula RCH_2OH con un clorosulfamato de fórmula ClSO_2NH_2 o $\text{ClSO}_2\text{NHR}_1$ en presencia de una base tal como *t*-butóxido de potasio o hidruro de sodio a una temperatura de aproximadamente -20° a 25°C y en un disolvente tal como tolueno, THF, o dimetilformamida donde R es un resto de la siguiente fórmula III:



- (b) Reacción de un alcohol de la fórmula RCH_2OH con sulfúrilcloruro de fórmula SO_2Cl_2 en presencia de una base tal como trietilamina o piridina a una temperatura de aproximadamente -40° a 25°C en un disolvente tal como dietil éter o cloruro de metileno para producir un clorosulfato de fórmula $\text{RCH}_2\text{OSO}_2\text{Cl}$.

El clorosulfato de fórmula $\text{RCH}_2\text{OSO}_2\text{Cl}$ puede hacerse reaccionar con una amina de fórmula R_1NH_2 a una temperatura de aproximadamente 40° a 25°C en un disolvente tal como cloruro de metileno o acetonitrilo para producir un compuesto de fórmula I. Las condiciones de reacción para (b) también las describen T. Tsuchiya *et al.*, en *Tetrahedron Letters* (1978) vol. 3365.

- (c) Reacción del clorosulfato $\text{RCH}_2\text{OSO}_2\text{Cl}$ con una azida metálica tal como azida sódica en un disolvente tal como cloruro de metileno produce un azidosulfato de Fórmula $\text{RCH}_2\text{OSO}_2\text{N}_3$ como describieron M. Hedayatullah, *Tetrahedron Letters* (1975), vol. 2455. El azidosulfato se reduce después a un compuesto de fórmula I en la que R_1 es hidrógeno, mediante hidrogenación catalítica, por ejemplo con un metal noble y H_2 o calentando con metal de cobre en un disolvente tal como metanol.

Los materiales de partida de la fórmula RCH_2OH pueden obtenerse en el mercado o como se conoce en la técnica. Por ejemplo, pueden obtenerse materiales de partida de la fórmula RCH_2OH en la que R_2 y R_3 y R_4 y R_5 son iguales y son de fórmula II, mediante el método de R.F. Brady, *Carbohydr. Res.* (1970) **14**: 35 o mediante la reacción del trimetilsili enol éter de una cetona o aldehído R_6COR_7 con fructosa a una temperatura de aproximadamente 25°C , en un disolvente tal como un halocarburo, por ejemplo cloruro de metileno, en presencia de un ácido prótico tal como ácido clorhídrico o un ácido de Lewis tal como cloruro de cinc.

La reacción de trimetilsili enol éter la describen Larson *et al.*, *J. Org. Chem.* (1973) **38**: 3935.

Además, pueden reducirse ácidos carboxílicos y aldehídos de las fórmulas RCOOH y RCHO a compuestos de la fórmula RCH₂OH mediante técnicas de reducción convencionales, por ejemplo reacción con hidruro de litio aluminio, borohidruro de sodio o complejo borano-THF en un disolvente inerte tal como una diglima, THF o tolueno a una temperatura de aproximadamente 0° a 100°C, por ejemplo como lo describe H.O. House en el documento *Modern Synthetic Reactions* (2ª Ed.) páginas 45 a 144 (1972).

Los sulfamatos de fructopiranosos, compuestos de fórmula, también pueden prepararse mediante el proceso descrito en las Patentes de Estados Unidos N° 4.523.006, N° 5.242.942 y N° 5.384.327.

Los sulfamatos de fructopiranosos, compuestos de fórmula I, incluyen los diversos isómeros individuales, así como los racematos de los mismos, por ejemplo, las diversas uniones alfa y beta, es decir por debajo y por encima del plano del dibujo, de R₂, R₃, R₄ y R₅ en el anillo de 6 miembros. Preferiblemente, el oxígeno del grupo metilendioxi de fórmula II se une en el mismo lado del anillo de 6 miembros.

Como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, el término “eritropoyetina o EPO” incluirá los polipéptidos y proteínas que tienen la actividad biológica de la eritropoyetina humana, así como análogos de eritropoyetina, isómeros de eritropoyetina, miméticos de eritropoyetina, fragmentos de eritropoyetina, secuencias peptídicas receptoras o que activan la transducción de señales de eritropoyetina (incluyendo, aunque sin limitación, la secuencia del péptido de 17 aminoácidos de EPO descrita por *O'Brien et al.*, en la Patente de Estados Unidos N° 5.700.909 y los dímeros peptídicos que se unen al receptor de eritropoyetina y estimulan su función, como lo describen *Zivin et al.*, en la publicación WIPO WO 96/40772), proteínas híbridas de eritropoyetina, anticuerpos activadores del receptor de eritropoyetina y fragmentos de los mismos tales como los descritos en las Patentes de Estados Unidos N° 5.885.574 y 6.319.499, oligómeros de proteínas de fusión y multímeros de las anteriores, homólogas de las anteriores, variantes de patrones de glicosilación de las anteriores (incluyendo variantes desglicosiladas e hiperglicosiladas de las anteriores) y muteínas de las anteriores, independientemente de la actividad biológica de las mismas e independientemente también de la fabricación de las mismas incluyendo, aunque sin limitación, métodos recombinantes producidos a partir de ADNc o ADN genómico, sintéticos, transgénicos y activados. Los ejemplos específicos de eritropoyetina incluyen, Epoetin alfa (EPREX®, ERYPO®, PROCRIT®), nuevas proteínas estimulantes de eritropoyesis, (NESP, ARANESPO®) (un análogo hiperglicosilado de eritropoyetina humana recombinante descrito en la Solicitud de Patente Europea EP 640619), darbepoetin-alfa (ARANESP®), análogo de eritropoyetina humana - proteínas de fusión de albúmina de suero humano descritas en la publicación WIPO WO 99/66054, mutantes de eritropoyetina descritos en la publicación WIPO WO 99/38890, eritropoyetina omega que puede producirse a partir de un fragmento de restricción Apa I del gen de eritropoyetina humana descrito en la Patente de Estados Unidos N° 5.688.679, eritropoyetina humana glicosilada alterada descrita en la publicación WIPO WO 99/11781, análogos de eritropoyetina conjugados con PEG, incluyendo los descritos en la publicación WIPO WO 98/05363 en la Patente de Estados Unidos N° 5.643.575. Los ejemplos específicos de líneas celulares modificadas para la expresión de eritropoyetina humana endógena se describen en las publicaciones WIPO WO 99/05268 y WO 94/12650. La forma generalmente preferida de EPO es EPO humana recombinante (rhEPO) purificada, distribuida con las marcas comerciales EPREX®, ERYPO® o PROCRIT®. Otra forma preferida de EPO es darbepoetin-alfa, distribuido con la marca comercial ARANESP®.

Como se usa en este documento, el término “sujeto”, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano, que es objeto de tratamiento, observación o experimentación.

Como se usa en este documento, el término “composición” pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” como se usa en este documento, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano que busca el investigador, veterinario, doctor u otro facultativo, que incluye alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno tratado.

Donde la presente invención se refiere a co-terapia que comprende administración de uno o mas sulfamatos de fructopiranosos y eritropoyetina, “cantidad terapéuticamente eficaz” significará la cantidad de la combinación de agentes tomados de forma conjunta de modo que el efecto combinado provoque la respuesta biológica o medicinal. Por ejemplo, la cantidad terapéuticamente eficaz de co-terapia que comprende la administración de un sulfamato de fructopiranosos y eritropoyetina sería la cantidad de fructopiranosos y la cantidad de eritropoyetina que cuando se toman de forma conjunta o secuencial tienen un efecto combinado que es terapéuticamente eficaz. Además, un especialista en la técnica reconocerá que en el caso de co-terapia con una cantidad terapéuticamente eficaz, como en el ejemplo anterior, la cantidad de fructopiranosos y/o la cantidad de eritropoyetina individualmente pueden o no ser terapéuticamente eficaces.

Donde la presente invención se refiere a la administración de co-terapia, los compuestos pueden coadministrarse de forma simultánea, secuencial, por separado o en una única composición farmacéutica. Donde los compuestos se administran por separado, la cantidad de dosificaciones de cada compuesto que se dan al día, puede no ser necesariamente la misma, por ejemplo donde un compuesto puede tener una mayor duración de la actividad y por lo tanto se administrará de forma menos frecuente. Además, donde los compuestos se administran por separado, las formas de dosificación de cada compuesto pueden no ser necesariamente las mismas, por ejemplo donde un compuesto puede administrarse en forma sólida, oral y otro puede administrarse por vía intravenosa o subcutánea.

Las dosificaciones y regímenes de dosificación óptimos a administrar pueden determinarlos fácilmente los especialistas en la técnica y variarán con el modo de administración, la potencia de la preparación y el grado de avance del estado de la enfermedad. Además, los factores asociados con el paciente particular tratado, incluyendo sexo, edad, peso, dieta, actividad física, periodo de administración y enfermedades concomitantes del paciente, darán como resultado la necesidad de ajustar dosificaciones y/o regímenes.

Para la administración farmacéutica, puede administrarse EPO mediante cualquier medio adecuado, como será evidente para un especialista en la técnica. Como se usa para la administración de EPO, la frase “terapéuticamente eficaz” es de aproximadamente 1 a 15000 I.U./kg o de 1 a 10000 I.U./kg, o de 1 a 5000 I.U./kg de peso corporal, usando cualquier régimen de dosificación que proporcione un efecto terapéutico. La EPO puede administrarse mediante cualquier método parenteral, incluyendo oral, pulmonar, intraperitoneal (ip), intravenoso (iv), intramuscular (im), subcutáneo (sc), transdérmica, bucal, nasal, sublingual, ocular, rectal y vaginal. La EPO también puede administrarse directamente al sistema nervioso, incluyendo vías de administración intracerebral, intraventricular, intracerebroventricular, intratecal, intracisternal, intraespinal y/o peri-espinales mediante el suministro con agujas y/o catéteres intracraneales o intravertebrales con o sin dispositivos de bombeo. Será muy evidente para los especialistas en la técnica que cualquier dosis de EPO o frecuencia de administración de EPO que proporcione el efecto terapéutico descrito en este documento es adecuada para su uso en la presente invención.

Para la administración farmacéutica, puede administrarse topiramato mediante cualquier medio adecuado, como será evidente para un especialista en la técnica. Como se usa para la administración de topiramato, la frase “terapéuticamente eficaz” es de aproximadamente 10 a 1000 mg de dosis total (para un individuo de 70 kg), preferiblemente de aproximadamente 10 a 640 mg de dosis total, más preferiblemente de aproximadamente 25 a 400 mg de dosis total o de aproximadamente 50 a 300 mg de dosis total, usando cualquier régimen de dosificación que proporcione un efecto terapéutico. El topiramato puede administrarse mediante cualquier método parenteral, incluyendo, aunque sin limitación, oral, pulmonar, intraperitoneal (ip), intravenoso (iv), intramuscular (im), subcutáneo (sc), transdérmica, bucal, nasal, sublingual, ocular, rectal y vaginal. El topiramato también puede administrarse directamente al sistema nervioso incluyendo vías de administración intracerebral, intraventricular, intracerebroventricular, intratecal, intracisternal, intraespinal y/o periespinal mediante el suministro con agujas y/o catéteres intracraneales o intravertebrales con o sin dispositivos de bombeo. Será muy evidente para los especialistas en la técnica que cualquier dosis de topiramato o frecuencia de administración de topiramato que proporcione el efecto terapéutico descrito en este documento es adecuada para su uso en la presente invención.

Los ensayos de crecimiento de axones descritos en este documento se describen en la técnica como una predicción de la potenciación del mantenimiento y recuperación de células neurales y de la función neural, fomentando la recuperación de contactos y conexiones sinápticas, y estabilizando los circuitos neuronal y neural y son por tanto de predicción de la capacidad de un compuesto de ensayo para afectar a un trastorno neurodegenerativo, ya sea agudo o crónico. (C. S. von Bartheld, *Histol. Histopathol.* (1998) **13**: 437-459; H. Rauvala y H. B. Peng, *Prog. Neurobiol.* (1997) **52**: 127-144; Roon et al., *Int. J. Dev. Neurosci.* (2000) **18**: 193-199; M. E. Schwab, *Curr. Opin. Neurol. Neurosurg.* (1993) **6**: 549-553; I. Mocchiatti y J. R. Wrathall, *J. Neurotrauma.* (1995) **12**: 853-870; A. M. Davies, *Curr. Biol.* (2000) **10**: R198-200; Vederio et al., *Cell. Mol. Life Sci.* (1999) **55**: 1448-1462; I. Semkova y J. Kriegstein J, *Brain Res. Brain Res. Rev.* (1999) **30**: 176-188). Los modelos adicionales que se sabe que son de predicción de la eficacia en trastornos neurodegenerativos incluyen, modelos de apoplejía, traumatismo/lesión cerebral y medular (Zhang et al., *Brain Res.* (1999) **842**: 211-214; Sadamoto et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1998) **253**: 26-32; W. M. Armstead, *Microcirculation* (2000) **7**: 225-235; B. H. Han y D. M. Holtzman, *J. Neurosci.* (2000) **20**: 5775-5781; Di Giulio et al., *Int. J. Dev. Neurosci.* (2000) **18**: 339-346; Y. Takao y K. Okajima, *Prog. Neurobiol.* (1998) **56**: 341-358; D. M. Basso, *Phys. Ther.* (2000) **80**: 808-817; Brines et al., *P. N. A. S. USA* (2000) **97**: 10526-10531; Raghupathi et al., *J. Neurotrauma.* (2000) **17**: 927-938; y H. L. Laurer y T. K. McIntosh, *Curr. Opin. Neurol.* (1999) **12**: 715-721).

Ahora se describen resultados de la eficacia de topiramato, rhEPO y la combinación de los mismos, sobre el crecimiento de axones en células del hipocampo y corticales. Cada conjunto de resultados de ensayo representa un conjunto de datos individual, en el que los datos se presentan como un cambio en el % en relación con un control interno. Los valores negativos no se interpretaron como efectos perjudiciales, en su lugar, los valores de -1 a -2 no son diferentes del control interno. El caso de un valor medido de -14 solamente se produjo una vez, en un caso aislado.

Como se usa en este documento, el término “sinergia” o la expresión “efecto sinérgico” cuando se usa junto con una descripción de la eficacia de una combinación de agentes, significará cualquier efecto medido de la combinación que sea mayor que el valor predicho a partir de una suma de los efectos de los agentes individuales (Greco et al., *Pharmacol. Rev.* (1995) **47**: 331-385).

Los siguientes ejemplos se muestran para ayudar a la comprensión de la invención.

Ejemplo 1

*Efectos de Crecimiento de Axones sobre células del Hipocampo y Corticales*5 *Cultivo celular*

Se establecieron cultivos de células de hipocampo y corticales disociadas a partir de fetos de rata embrionarios en el día 18, como se ha descrito anteriormente (Mattson *et al.*, 1994). En resumen, los fetos se extrajeron mediante corte por cesárea de ratas embarazadas (Sprague-Dawley) y se anestesiaron con halothan de acuerdo con el Panel AVMA sobre Eutanasia. Los fetos se decapitaron y los cerebros se retiraron y se colocaron en Solución salina equilibrada de Hank (HBSS; Gibco) tamponada con HEPES. El los hipocampos y los córtex se desecaron y se reunieron de acuerdo con el tipo de tejido. El tejido se tripsinizó durante quince minutos (1 mg/ml de tripsina-HBSS; Worthington), se aclaró con HBSS recién preparado, se incubó en un inhibidor de tripsina (1 mg/ml; Sigma) durante cinco minutos, se aclaró de nuevo con HBSS recién preparado y después se trituró en HBSS recién preparado con una pipeta de vidrio limpiada con fuego. Las células disociadas se sembraron a 20.000 células (Ensayo de Barrido de Series) y 30.000 células (ensayo MAP2-FITC)/pocillo en placas de 96 pocillos recubiertas de poli-D-Lisina (Collaborative BioScience). Cada pocillo contenía 100 μ l de Medio Mínimo Esencial de Eagle (MEM; Gibco) suplementado con NaHCO₃ 26 mM (Sigma), glucosa 56 mM (Sigma), KCl 15 mM (Sigma), piruvato de sodio 1 mM (Sigma), L-glutamina 1,1 mM (Sigma), suero fetal bovino inactivado con calor al 10% (v/v) (Hyclone) y sulfato de gentamicina al 0,001% (Sigma) (pH 7,4). Se dejó que las células se unieran durante veinticuatro horas en una incubadora con CO₂ al 5% a 37°C antes del tratamiento experimental. El medio de cultivo se aspiraba y se cambiaba por medio recién preparado cada tres días.

25 *Medición del Barrido de Series del crecimiento de Axones*

Veinticuatro horas después de colocarlos en placas, los cultivos de células corticales cerebrales de rata, preparados como se ha descrito anteriormente, se trataron con vehículo (solución salina tamponada con fosfato + albúmina de suero bovino al 0,1%; Sigma), topiramato, EPO (rhEPO; solución madre 50 μ M en citrato 0,2 M, 0,585 g/l de NaCl diluido a la concentración apropiada en solución salina tamponada con fosfato + albúmina de suero bovino al 0,1% (BSA; Sigma)) o una combinación de topiramato y EPO. Al tercer día en cultivo, el medio se retiró por aspiración y se sustituyó por medio recién preparado y compuesto de ensayo.

El medio de cultivo (preparado como se ha descrito anteriormente) se aspiró con formaldehído/solución de Hoechst (fija las células y tiñe los núcleos). Los cultivos se incubaron en esta solución durante veinte minutos, después se lavaron con tampón de permeabilización/lavado/anticuerpo (PWA). La solución tampón se aspiró y se añadieron a cada pocillo 100 μ l de anticuerpo primario (IgG policlonal de conejo; específico para un epítipo presente solamente en neuronas y axones). Los cultivos se incubaron durante 60 minutos, después se lavaron con tampón PWA. La solución tampón se aspiró de nuevo y se añadieron a cada pocillo 100 μ l de anticuerpo secundario (IgG de cabra anti-conejo conjugada con Alexa Fluor 488). Los cultivos se incubaron durante 60 minutos y después se lavaron con tampón PWA seguido de solución salina tamponada con fosfato (PBS). Se añadieron a cada pocillo 100 μ l de PBS-CM, las placas se cerraron herméticamente y se leyó la fluorescencia en el Sistema Array Scan II. (Todos los reactivos para esta medición los proporcionaba el neurite outgrowth hit kit N° K07-0001-1, Cellomics Inc.). El algoritmo de Barrido de Series para el crecimiento de axones calcula el índice de crecimiento de axones para cada campo por pocillo. Esta cantidad representa la cantidad de neuronas con axones dividida por la cantidad total de neuronas en el campo.

La capacidad de rhEPO, topiramato (TPM) y la combinación de rhEPO y topiramato de aumentar el crecimiento de axones en cultivos celulares corticales de rata se determinó de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, con resultados como los que se presentan en la Tabla 1. Para cada concentración de dosificación, el valor medido en la Tabla representa el cambio medio de porcentaje de ocho observaciones experimentales (con respecto al vehículo de control). La abreviatura NT, como se usa en la Tabla a continuación representa una concentración no ensayada.

55

TABLA 1

Ensayo de Barrido de Series, Crecimiento de Axones (específico de Neuronas) en Cultivos Corticales de Rata

60

<u>Concentración</u>	<u>rhEPO</u>	<u>Topiramato</u>
1 fM	29	NT
10 fM	-1	NT

65

100 fM	28	4
1 pM	9	0
10 pM	11	20°
100 pM		12

<u>Concentración</u>	rhEPO + TMP 1 pM (Predicho)	rhEPO + TMP 1 pM (Medido)	rhEPO + TMP 100 pM (Predicho)	rhEPO + TMP 100 pM (Medido)
1 fM	29	40*	41	13
10 fM	-1	21*	11	15*
100 fM	28	16	40	15
1 pM	9	27*	21	21
10 pM	11	23*	23	14

Los resultados medidos muestran un fomento del crecimiento de axones para cultivos celulares tratados con topiramato y rhEPO, mayor que el resultante de la adición. Esto es, estas concentraciones incluían un efecto sinérgico (*), mayor que la suma predicha de los efectos individuales, sobre el crecimiento de axones de neuronas corticales.

Ejemplo 2

Ensayo MAP2-FITC del Crecimiento de Axones para células del Hipocampo de Rata

Veinticuatro horas después de colocarlos en placas, los cultivos de células del hipocampo de rata, preparados como en el Ejemplo 1, se trataron con vehículo (solución salina tamponada con fosfato + albúmina de suero bovino al 0,1%; Sigma), topiramato, EPO (rhEPO; solución madre 50 μ M en citrato 0,2 M, 0,585 g/l de NaCl diluido a la concentración apropiada en solución salina tamponada con fosfato + albúmina de suero bovino al 0,1% (BSA; Sigma)) o una combinación de topiramato y EPO. Al tercer día en cultivo, el medio se retiró por aspiración y se substituyó por medio recién preparado y compuesto de ensayo. A la semana de cultivo, las células se fijaron con formalina tamponada con fosfato al 10% durante quince minutos, después se aclararon con solución salina tamponada con fosfato y se colocaron en suero de bloqueo durante treinta minutos (suero de caballo; dilución 1:50 en solución salina tamponada con fosfato; Vector Labs). Los cultivos se aclararon de nuevo con solución salina tamponada con fosfato y después se incubaron en anticuerpo primario durante dos horas (la proteína-2 asociada a microtúbulos (MAP-2) es un marcador selectivo para procesos dendríticos; monoclonal anti-ratón (Chemicon); dilución 1:1000 de MAP-2 en diluyente de anticuerpos (Zymed)). Se incubaron pocillos de control negativo en diluyente de anticuerpos en solitario. Se determinó la señal de fondo mediante pocillos en blanco (sin células) incubados con o sin anticuerpo. Los cultivos se aclararon de nuevo con solución salina tamponada con fosfato y después se colocaron en anticuerpo secundario marcado con fluoresceína durante 1 h (FITC; IgG anti-ratón; adsorbido a rata; dilución 1:50 en DPBS; Vector Labs). Los cultivos se aclararon una última vez con solución salina tamponada con fosfato. Después se leyeron las placas en un lector de placas de fluorescencia Cytofluor 4000. El crecimiento de axones se expresaba como el cambio de porcentaje con respecto al control (vehículo; fluorescencia media \pm DEM).

La capacidad de rhEPO, topiramato y la combinación de rhEPO y topiramato de aumentar el crecimiento de axones en cultivos de hipocampo de rata se determinó de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, con resultados como los que se presentan en la Tabla 2. Para cada caso de tratamiento, el valor medido en la Tabla representa el cambio medio de porcentaje de ocho observaciones experimentales (con respecto al vehículo de control). La abreviatura NT, como se usa en la Tabla 2 representa una concentración no ensayada.

TABLA 2

Crecimiento de Axones en Cultivos del Hipocampo de Rata

<u>Concentración</u>	<u>rhEPO</u>	<u>Topiramato</u>
1 fM	21	NT
10 fM	15	NT
100 fM	12	33
1 pM	20	14
10 pM	21	5
100 pM		-9

Concentración	rhEPO + TMP 1 pM (Predicho)	rhEPO + TMP 1 pM (Medido)	rhEPO + TMP 100 pM (Predicho)	rhEPO + TMP 100 pM (Medido)
1 fM	35	37*	12	30*
10 fM	29	40*	6	29*
100 fM	26	38*	3	31*
1 pM	34	32	11	20*
10 pM	35	12	12	13

Los resultados presentados anteriormente muestran que las neuronas del hipocampo tratadas con rhEPO y topiramato, a diversas concentraciones, daban como resultado un aumento significativo del crecimiento de axones. Los datos mostraban que el efecto de fomento del crecimiento de axones era más potente cuando se administraban rhEPO y topiramato, a varias concentraciones específicas, en comparación con el efecto de fomento del crecimiento de axones de rhEPO o topiramato ensayados por separado. Esto es, se obtuvo una respuesta sinérgica de crecimiento (*) en neuronas del hipocampo cuando las células se trataban con topiramato y eritropoyetina y esta respuesta sinérgica era mayor que el efecto que podría predecirse a partir de la suma de las respuestas a tratamientos individuales.

Ejemplo 3

Ensayo MAP2-FITC del Crecimiento de Axones para células Corticales de Rata

Veinticuatro horas después de colocarlos en placas, los cultivos de células corticales de rata, preparados como en el Ejemplo 1, se trataron con vehículo (solución salina tamponada con fosfato + albúmina de suero bovino al 0,1%; Sigma), topiramato, EPO (rhEPO; solución madre 50 μ M en citrato 0,2 M, 0,585 g/l de NaCl diluido a la concentración apropiada en solución salina tamponada con fosfato + albúmina de suero bovino al 0,1% (BSA; Sigma)) o una combinación de topiramato y EPO. Al tercer día en cultivo, el medio se retiró por aspiración y se sustituyó por medio recién preparado y compuesto de ensayo. A la semana de cultivo, las células se fijaron con formalina tamponada con fosfato al 10% durante quince minutos, después se aclararon con solución salina tamponada con fosfato y se colocaron en suero de bloqueo durante treinta minutos (suero de caballo; dilución 1:50 en solución salina tamponada con fosfato; Vector Labs). Los cultivos se aclararon de nuevo con solución salina tamponada con fosfato y después se incubaron en anticuerpo primario durante dos horas (la proteína-2 asociada a microtúbulos (MAP-2) es un marcador selectivo para procesos dendríticos; monoclonal anti-ratón (Chemicon); dilución 1:1000 de MAP-2 en diluyente de anticuerpos (Zymed)). Se incubaron pocillos de control negativo en diluyente de anticuerpos en solitario. Se determinó la señal de fondo mediante pocillos en blanco (sin células) incubados con o sin anticuerpo. Los cultivos se aclararon

de nuevo con solución salina tamponada con fosfato y después se colocaron en anticuerpo secundario marcado con fluoresceína durante una hora (FITC; IgG anti-ratón; adsorbido a rata; dilución 1:50 en DPBS; Vector Labs). Los cultivos se aclararon una última vez con solución salina tamponada con fosfato. Después se leyeron las placas en un lector de placas de fluorescencia Cytofluor 4000. El crecimiento de axones se expresaba como el cambio de porcentaje con respecto al control (vehículo; fluorescencia media \pm DEM).

La capacidad de rhEPO, topiramato y la combinación de rhEPO y topiramato de aumentar el crecimiento de axones en cultivos corticales de rata se determinó de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, con resultados como los que se presentan en la Tabla 3. Para cada caso de tratamiento, el valor medido en la Tabla representa el cambio medio de porcentaje de ocho observaciones experimentales (con respecto al vehículo de control). La abreviatura NT, como se usa en la Tabla 3 representa una concentración no ensayada.

TABLA 3

Crecimiento de Axones en Cultivos Corticales de Rata

<u>Concentración</u>	<u>rhEPO</u>	<u>Topiramato</u>
1 fM	-14	NT
10 fM	-2	NT
100 fM	10	24
1 pM	19	23
10 pM	24	30
100 pM		37

<u>Concentración</u>	rhEPO + TMP 1 pM (Predicho)	rhEPO + TMP 1 pM (Medido)	rhEPO + TMP 100 pM (Predicho)	rhEPO + TMP 100 pM (Medido)
1 fM	9	20*	23	34*
10 fM	21	33*	35	47*
100 fM	33	21	47	34
1 pM	42	23	56	20
10 pM	47	29	61	17

Los resultados presentados anteriormente muestran que las neuronas corticales tratadas con rhEPO y topiramato, a diversas concentraciones, daban como resultado un aumento significativo del crecimiento de axones. Los datos mostraban que el efecto de fomento del crecimiento de axones era más potente cuando se administraban rhEPO y topiramato, a varias concentraciones específicas, en comparación con el efecto de fomento del crecimiento de axones de rhEPO y topiramato ensayados por separado. Esto es, se obtuvo una respuesta sinérgica de crecimiento (*) en neuronas corticales para el tratamiento de las células con topiramato y eritropoyetina y esta respuesta sinérgica era mayor que el efecto que podría predecirse a partir de la suma de las respuestas a tratamientos individuales.

Se espera que el efecto sinérgico de fomento del crecimiento de axones observado en cada uno de los ensayos anteriores, cuando se dosificaban rhEPO y topiramato en el mismo cultivo celular, diera como resultado un beneficio aumentado para el mantenimiento y recuperación de células neurales mediante el fomento del restablecimiento de contactos y conexiones sinápticas y mediante la estabilización de circuitos neurales y neuronales. Esto se traduce en

un beneficio esperado para la patofisiología subyacente de disfunciones neurológicas que se asocian con la pérdida de contactos y conexiones sinápticas y la alteración marcada de circuitos neurales y neuronales.

De este modo, para tratar una disfunción neurológica, pueden administrarse uno o más sulfamatos de fructopiranososa como co-terapia con eritropoyetina, en la que la cantidad de sulfamato(s) de fructopiranososa y la cantidad de eritropoyetina se seleccionan para producir un efecto sinérgico. Más particularmente, el sulfamato de fructopiranososa se administra a una dosificación en el intervalo entre aproximadamente 10 y 1000 mg y la eritropoyetina se administra a una dosificación en el intervalo entre aproximadamente 1 y 15000 I.U./kg o aproximadamente 1 y 10000 I.U./kg o aproximadamente 15000 I.U./kg de peso corporal.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se mezclan íntimamente uno o más sulfamatos de fructopiranososa, EPO o una combinación de los mismos, con un vehículo farmacéuticamente aceptable de acuerdo con técnicas convencionales de formación de compuestos farmacéuticos, donde el vehículo puede tomar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración, por ejemplo se prepararan formulaciones i.v. inyectables estériles usando agentes esterilizantes apropiados.

Preferiblemente la(s) composición(es) farmacéutica(s) están en formas de dosificación unitarias tales como comprimidos, píldoras, comprimidos encapsulados, cápsulas (incluyendo cada una formulaciones de liberación inmediata, de liberación temporal y liberación sostenida), polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, pulverizadores de aerosol o líquidos medidos, gotas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal o para administración por inhalación o insuflación. Como alternativa, la composición puede presentarse en una forma adecuada para administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal de decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación de liberación prolongada para la relajación intramuscular.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos el(los) principal(es) ingrediente(s) activos(s) se mezclan con un vehículo farmacéutico, por ejemplo ingredientes convencionales de formación de comprimidos tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se denominan estas composiciones de preformulación como homogéneas, se entiende que el ingrediente activo se dispersa de forma equitativa por toda la composición de modo que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide después en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen una cantidad adecuada del ingrediente activo de la presente invención. Los comprimidos o píldoras de la nueva composición pueden recubrirse o componerse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación para proporcionar la ventaja de la acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o cápsula puede comprender un componente de dosificación interno y otro de dosificación externo, estando este último en forma de una envuelta sobre el anterior. Los dos componentes pueden estar separados mediante una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permite que el componente interno llegue intacto al duodeno para retrasar su liberación. Pueden usarse diversos materiales para dichas capas o recubrimientos entéricos, incluyendo dichos materiales varios ácidos poliméricos con materiales tales como goma shellac, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Para administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el(los) componentes activo(s) del fármaco puede(n) combinarse con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico oral, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse a la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes de suspensión, agentes disgregantes, agentes colorantes, aromatizantes, edulcorantes, conservantes, tintes, recubrimientos y otros excipientes farmacéuticos inertes. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, goma de tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro sódico y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

Para preparar formulaciones líquidas, para administración oral o mediante inyección, se mezcla(n) el(los) principal(es) ingrediente(s) activo(s) con un vehículo farmacéutico, por ejemplo soluciones acuosas, jarabes aromatizados adecuadamente, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de dispersión o suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales tales como goma de tragacanto, goma arábiga, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina. Las formas útiles para administración parenteral incluyen soluciones, emulsiones y suspensiones estériles. Las preparaciones isotónicas que contienen generalmente conservantes adecuados se emplean cuando se desea la administración intravenosa.

Además, el(los) componente(s) activo(s) del fármaco puede(n) administrarse de forma intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o mediante parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por los especialistas en la técnica. Para administrarse en forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua en lugar de intermitente durante todo el régimen de dosificación.

ES 2 284 858 T3

El(los) componente(s) activo(s) del fármaco puede(n) administrarse mediante formulaciones estables para administración pulmonar, por ejemplo, como las descritas por *Colin et al.*, en la Patente de Estados Unidos N° 5.354.934 (publicación WIPO WO 95/03034). El(los) componente(s) activo(s) del fármaco también puede(n) administrarse en forma de una formulación seca para pulverización, por ejemplo como la descrita por *Mehta et al.*, en la Patente de Estados Unidos N° 6.001.800, expedida el 14 de diciembre de 1999.

El(los) componente(s) activo(s) del fármaco puede(n) administrarse en forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

El(los) componente(s) activo(s) del fármaco también puede(n) suministrarse mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. El(los) componente(s) activo(s) del fármaco también puede(n) acoplarse a polímeros solubles como vehículos de fármaco dirigibles.

Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspirtamidafeol o polietilenoxydespolilisina sustituida con restos de palmitoilo. Además, el(los) componente(s) activo(s) del fármaco puede(n) acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para alcanzar la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo ácido poliláctico, poliépsiloncaprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles reticulados o anfipáticos.

REIVINDICACIONES

1. El uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un sulfamato de fructopiranososa y eritropoyetina en la fabricación de un medicamento para tratar una disfunción neurológica en un sujeto, en el que la cantidad de sulfamato de fructopiranososa y eritropoyetina se seleccionan para producir un efecto sinérgico.

2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el sulfamato de fructopiranososa es topiramato.

3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz del sulfamato de fructopiranososa es de aproximadamente 10 a 1000 mg.

4. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la eritropoyetina es epoetin alfa.

5. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz de eritropoyetina es de aproximadamente 1 a 15000 I.U./kg.

6. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la disfunción neurológica se selecciona entre un grupo compuesto por trastornos neurodegenerativos agudos y trastornos neurodegenerativos crónicos.

7. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la disfunción neurológica se selecciona entre un grupo compuesto por insuficiencia cerebrovascular, traumatismo cerebral focal, traumatismo cerebral difuso, lesión de la médula espinal, isquemia cerebral, infarto cerebral, oclusión embólica, oclusión trombótica, reperusión provocada por isquemia aguda, lesión hipóxica-isquémica perinatal, paro cardíaco, hemorragia intracraneal y síndrome del lactante sacudido.

8. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la disfunción neurológica se selecciona entre un grupo compuesto por enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, enfermedad con cuerpos de Lewy difusos, parálisis supranuclear progresiva (síndrome de Steel-Richardson), degeneración multisistémica (síndrome de Shy-Drager), trastornos epilépticos crónicos asociados con neurodegeneración, enfermedades de las neuronas motoras, esclerosis lateral amiotrófica, ataxias degenerativas, degeneración cortical basal, complejo de Guam de ALS-Parkinson-Demencia, panencefalitis esclerotizante subaguda, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, sinucleinopatías, afasia progresiva primaria, degeneración estriatonigral, enfermedad de Machado-Joseph/ataxia espinocerebral de tipo 3, degeneraciones olivopontocerebelares, enfermedad de Gilles de la Tourette, parálisis bulbar, parálisis peribulbar, atrofia muscular espinal, atrofia muscular espinobulbar (enfermedad de Kennedy), esclerosis múltiple, esclerosis lateral primaria, paraplejia espástica familiar, enfermedad de Werdnig-Hoffmann, enfermedad de Kugelberg-Welander, enfermedad de Tay-Sach, enfermedad de Sandhoff, enfermedad espástica familiar, enfermedad de Wohlfart-Kugelberg-Welander, paraparesis espástica, leucoencefalopatía multifocal progresiva, disautonomía familiar (síndrome de Riley-Day), enfermedad causadas por priones, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, insomnio Kuru e insomnio familiar fatal.

9. El uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la disfunción neurológica se selecciona entre un grupo compuesto por enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.

10. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la disfunción neurológica es demencia.

11. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la disfunción neurológica se selecciona entre un grupo compuesto por memoria reducida, capacidad mental reducida y deterioro mental.

12. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la disfunción neurológica se selecciona entre un grupo compuesto por manifestaciones psiquiátricas y neurológicas asociadas con enfermedad o lesión.

13. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la disfunción neurológica se selecciona entre un grupo compuesto por manifestaciones psiquiátricas y neurológicas asociadas con enfermedad periférica.

14. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la disfunción neurológica se selecciona entre un grupo compuesto por plexopatías, neuropatías y trastornos de los nervios craneales.

15. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la disfunción neurológica se selecciona entre un grupo compuesto por manifestaciones psiquiátricas y neurológicas asociadas con un trastorno neurodegenerativo agudo.

16. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la disfunción neurológica se selecciona entre un grupo compuesto por manifestaciones psiquiátricas y neurológicas asociadas con un trastorno neurodegenerativo crónico.

17. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la disfunción neurológica se selecciona entre un grupo compuesto por manifestaciones psiquiátricas y neurológicas resultantes de una afección epiléptica.

18. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la disfunción neurológica se selecciona entre un grupo compuesto por manifestaciones psiquiátricas y neurológicas de un estado después de un ictus, después de un ataque o entre ictus.

19. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el sulfamato de fructopiranososa es topiramato y la eritropoyetina es epoetin alfa.

20. Una composición farmacéutica que comprende topiramato, eritropoyetina y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que la cantidad de topiramato y eritropoyetina se seleccionan para producir un efecto sinérgico al tratar una disfunción neurológica.

21. Una composición farmacéutica preparada mezclando topiramato, eritropoyetina y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que la cantidad de topiramato y eritropoyetina se seleccionan para producir un efecto sinérgico al tratar una disfunción neurológica.

22. Un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar topiramato, eritropoyetina y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que la cantidad de topiramato y eritropoyetina se seleccionan para producir un efecto sinérgico al tratar una disfunción neurológica.

23. El uso de un sulfamato de fructopiranososa y eritropoyetina en la preparación de un medicamento para tratar:

- (a) un trastorno neurodegenerativo agudo,
- (b) un trastorno neurodegenerativo crónico,
- (c) demencia,
- (d) pérdida de memoria,
- (e) capacidad mental reducida,
- (f) deterioro mental,
- (g) una manifestación neurológica resultante de enfermedad o lesión de cualquier sistema fisiológico,
- (h) una manifestación psiquiátrica resultante de enfermedad o lesión de cualquier sistema fisiológico,
- (i) una manifestación neurológica de enfermedades periféricas,
- (j) una manifestación psiquiátrica de enfermedades periféricas,
- (k) una manifestación neurológica resultante de una afección epiléptica,
- (l) una manifestación psiquiátrica resultante de una afección epiléptica,
- (m) una manifestación neurológica de un estado después de un ictus, después de un ataque o entre ictus y
- (n) una manifestación psiquiátrica de un estado después de un ictus, después de un ataque o entre ictus, en un sujeto en necesidad del mismo,

en el que las cantidades del sulfamato de fructopiranososa y de la eritropoyetina se seleccionan para producir un efecto sinérgico al tratar una disfunción neurológica.

24. El uso de topiramato y eritropoyetina en la preparación de un medicamento para tratar:

- (a) un trastorno neurodegenerativo agudo,
- (b) un trastorno neurodegenerativo crónico,
- (c) demencia,
- (d) pérdida de memoria,
- (e) capacidad mental reducida,
- (f) deterioro mental,
- (g) una manifestación neurológica resultante de enfermedad o lesión de cualquier sistema fisiológico,

ES 2 284 858 T3

(h) una manifestación psiquiátrica resultante de enfermedad o lesión de cualquier sistema fisiológico,

(i) una manifestación neurológica de enfermedades periféricas,

5 (j) una manifestación psiquiátrica de enfermedades periféricas,

(k) una manifestación neurológica resultante de una afección epiléptica,

10 (l) una manifestación psiquiátrica resultante de una afección epiléptica,

(m) una manifestación neurológica de un estado después de un ictus, después de un ataque o entre ictus y

15 (n) una manifestación psiquiátrica de un estado después de un ictus, después de un ataque o entre ictus, en un sujeto en necesidad del mismo,

en el que las cantidades de topiramato y de eritropoyetina se seleccionan para producir un efecto sinérgico al tratar una disfunción neurológica.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65