



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 284 711**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4436** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61P 25/02** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01986237 .4**

86 Fecha de presentación : **19.10.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1331933**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **06.08.2003**

54 Título: **Tiagabina para el tratamiento de neuropatía diabética.**

30 Prioridad: **20.10.2000 US 693361**

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: **ABBOTT LABORATORIES  
D377/AP6D, 100 Abbott Park Road  
Abbott Park, Illinois 60064-6050, US**

72 Inventor/es: **Collins, Stephen, D.;  
Deaton, Roger, L.;  
Giardina, William, J. y  
Gilbert, Adrienne, L.**

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

Tiagabina para el tratamiento de neuropatía diabética.

5 **Antecedentes de la invención**

En las dos últimas décadas ha tenido lugar una investigación intensiva acerca del ácido gamma-aminobutírico (GABA), un neurotransmisor del sistema nervioso central.

10 Los compuestos que aumentan la actividad del GABA son útiles en el tratamiento de la ansiedad, epilepsia y trastornos musculares y del movimiento. Además, estos compuestos pueden usarse como sedantes.

15 En las Patentes de Estados Unidos N° 4.383.999 y 4.514.414 (Smithkline Beckman Corporation) se describen algunos derivados de ácidos carboxílicos N-(4-fenilbuten-3-il)azaheterocíclicos que además tienen, inter alia, fenilo, 4-fluorofenilo, ciclohexilo o tienilo en la posición-4. En esos documentos se declara que los compuestos son útiles como inhibidores de la captación de GABA.

20 De acuerdo con el documento *J. Pharm. Exp. Therap.*, 228 (1984), 109 et seq., el ácido N-(4,4-difenil-3-butenil)nipecótico (denominado SK&F 89976A). La N-(4,4-difenil-3-butenil)guvacina (denominada SK&F 100330A), N-(4,4-difenil-3-butenil)-B-homoprolina (denominada SK&F 100561) y ácido N-(4-fenil-4-(2-tienil)-3-butenil)nipecótico (denominado SK&F 100604J) son inhibidores activos de la captación de GABA.

25 Además está bien reconocido en la técnica, que la B-homo-prolina, el ácido nipecótico y la guvacina son equivalentes biológicos, al menos en lo que se refiere a sus efectos similares al GABA. Véase por ejemplo los documentos *Progress in Medicinal Chemistry* 21, 67-120 (1985); ed. Ellis West; Elsevier Science Publishers; *Molecular and Cellular Biochemistry* 31, 105-121 (1980) y *J. Pharm. Exp. Therap.*, 228 (1984), 109 et seq.

30 El documento US 5.010.090 muestra el uso de Ácidos Carboxílicos N-(Butenil sustituidos) Aza-Heterocíclicos, ya que muestran propiedades inhibitoras de la captación de GABA. En particular, el ácido N-[4,4-Bis(3-metil-2-tienil)-3-butenil]nipecótico y las sales del mismo son compuestos inhibidores de la captación de GABA eficaces. Se ha descubierto que estos compuestos son eficaces en el tratamiento del dolor crónico.

35 Un estudio evaluó el tiagabina HCl en modelos animales de dolor neuropático y nociceptivo. An Evaluation of the GABA Uptake Blocker Tiagabine in Animal Models of neuropathic and Nociceptive Pain, A. Giardina *et al.* El estudio no evaluaba los efectos de tiagabina HCl al tratar seres humanos o dolor asociado con polineuropatía diabética o migraña.

**Figuras**

40 La Figura 1 representa una lista de los puntos del IDB y el Cambio en el Inventario del Dolor Breve en el estudio Doble Ciego que compara tiagabina XR con placebo. La clasificación para los puntos del IDB pueden variar entre 0-10 (excepto entre el 0% y el 100% para el punto 3). Los resultados indicaban que tiagabina XR mejoraba los valores de los 12 parámetros y el efecto positivo de tiagabina XR era estadísticamente significativo en los puntos 3 y 11. Se muestran los cambios medios de los dos valores como mejoras del punto de referencia tales que un cambio positivo refleja mejora y un cambio negativo refleja empeoramiento.

La Figura 2 es una lista de los puntos de IDB que se preguntaban durante el estudio doble ciego.

50 **Descripción detallada de esta invención**

55 Se ha descubierto que el ácido (R)-N-[4,4-Bis(3-metil-2-tienil)-3-butenil]nipecótico y las sales del mismo son compuestos inhibidores de la captación de GABA eficaces y ejercen efectos farmacológicos sobre el dolor asociado con neuropatía diabética, el clorhidrato (R)-N-[4,4-Bis(3-metil-2-tienil)-3-butenil]nipecótico (Tiagabina HCl, (Gabitril®)) está disponible en el mercado como anti-epiléptico. Debe entenderse que los isómeros, incluyendo enantiómeros, están incluidos dentro del alcance de esta invención. El documento US 5.010.090 muestra la síntesis y uso de Ácidos Carboxílicos N-(Butenil sustituidos) Aza-Heterocíclicos, ya que muestran propiedades inhibitoras de la captación de GABA.

60 Se usó una formulación de liberación prolongada de clorhidrato del ácido (R)-N-[4,4-Bis(3-metil-2-tienil)-3-butenil]nipecótico (tiagabina XR) (Fórmula G, 7507-9; Abbott Laboratories, IL) para el tratamiento del dolor asociado con polineuropatía diabética. Las formulaciones útiles de tiagabina XR incluyen tiagabina y formulaciones de óxido de polietileno de alto peso molecular que se ejemplifican en el documento WO 99/37302, que se publicó el 29 de julio de 1999.

65 Un estudio piloto de centro único con una Fase Abierta inicial, seguida de fase de fusión, de dos periodos, controlada por placebo, de doble ciego, aleatoria, para sujetos que mostraron una reducción del dolor durante la Fase Abierta. La Fase Abierta estaba compuesta por un Periodo de Selección de hasta 14 días y un Periodo de Evaluación

de la Dosis de hasta 6 semanas. La Fase de Doble Ciego estaba compuesta por dos periodos de tratamiento de 1 a 5 semana(s), cada uno precedido por un Periodo de Eliminación de 1 semana. La duración real del estudio debía variar de sujeto a sujeto y debía variar entre 9 y 19 semanas para los que reunían los requisitos para la Fase de Doble Ciego, dependiendo de la dosis máxima tolerada (MTD) de tiagabina XR establecida durante la Fase Abierta.

El estudio de Fase Abierta evaluó a 35 pacientes con neuropatía diabética dolorosa. Los pacientes se titularon inicialmente a su dosis máxima tolerada de una formulación de liberación prolongada de clorhidrato de tiagabina (tiagabina XR) (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL.) y se evaluaron mediante el Inventario de Dolor Breve (IDB). Los pacientes que toleraban con éxito una dosis diaria de al menos 12 mg (máx: 60 mg) que mostraban alivio del dolor de al menos tres unidades en los puntos de dolor peor/medio del IDB se distribuyeron aleatoriamente, se les eliminó el fármaco y se titularon de nuevo a su dosis tolerada previa en una fase de fusión controlada por placebo, de doble ciego, de dos periodos.

Los machos o hembras no embarazadas y no en periodo de lactancia de al menos 18 años de edad, diagnosticados con dolor cónico estable durante al menos 3 meses, que cumplían los criterios de diagnóstico para polineuropatía diabética dolorosa, simétrica generalizada y tenían una clasificación de dolor de 3 unidades o más en el punto de peor dolor del IDB en la Visita 1 eran seleccionables para participar en el estudio. La Figura 2 proporciona una lista de los puntos del IDB. Además, los sujetos que estaban en un régimen de programa fijado de analgésico tenían que haber permanecido con una dosis estable durante 14 días antes de la Visita 1. Los sujetos con un trastorno de ataques corrientes o con una dolencia o alteración neurológica o psiquiátrica significativa no eran seleccionables para participar en el estudio.

Los sujetos introducidos en la Evaluación de la Dosis comenzaban la dosificación de tiagabina XR a 12 mg/día durante 1 semana. A partir de entonces cada semana aumentaba la dosis de tiagabina XR en 12 mg/día hasta un máximo de 60 mg/día. El Periodo de Evaluación de la Dosis terminaba después de 1 semana de dosificación estable a la MTD. Los sujetos que mostraban una reducción desde la Visita 1 de al menos 2 unidades en los puntos de peor dolor o de dolor medio del IDB y cumplían todos los demás criterios de aleatorización entraban en la Fase de Doble Ciego.

Los sujetos que cumplían los criterios de entrada en la Fase de Doble Ciego se asignaron al azar en cantidades iguales a una de las dos secuencias de tratamiento:

Grupo de Secuencia 1: Placebo (Periodo de Tratamiento I): tiagabina XR (Periodo de Tratamiento II).

Grupo de Secuencia 2: Tiagabina XR (Periodo de Tratamiento I): placebo (Periodo de Tratamiento II).

La Fase de Doble Ciego estaba compuesta por dos periodos de tratamiento de la misma duración; cada uno precedido por un Periodo de Eliminación de 1 semana. A lo largo de todo el estudio se usó el IDB para evaluar el dolor del sujeto.

Diez y siete sujetos completaron el periodo abierto de evaluación de la dosis. Cinco no identificaron la suficiente reducción del dolor (3 unidades en los puntos de peor dolor o dolor medio del IDB) para reunir los requisitos para la aleatorización. Uno rehusó por razones personales. Los 11 sujetos distribuidos aleatoriamente completaron la Fase de Doble Ciego del estudio.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor de tiagabina XR para: 1) cambios en el porcentaje de alivio del dolor en las últimas 24 horas y 2) grado en el que el dolor interfería con el sueño durante las últimas 24 horas (véase la Figura 1). Se observaron tendencias de mejora a favor de tiagabina XR en todas las variables del IDB planeadas. Todos los sujetos distribuidos aleatoriamente completaron el estudio. En este estudio, tiagabina XR fue segura y demostró una tendencia consistente hacia la mejora del dolor en pacientes con polineuropatía diabética.

Se observaron las diferencias estadísticamente significativas ( $P \leq 0,05$ ) durante la fase de doble ciego a favor de tiagabina XR para los cambios en el porcentaje de alivio del dolor que el tratamiento proporcionó en las últimas 24 horas y el grado en el que el dolor interfería con el sueño durante las últimas 24 horas. La mejora a favor de tiagabina XR, aunque no era diferente de forma estadísticamente significativa del placebo, se observó en todas las variables del IDB planeadas previamente. Las diferencias de tratamiento más notables se producían en los puntos del IDB relacionados con el grado en el que el dolor en las últimas 24 horas interfería en las relaciones personales, actividad general, disfrute de la vida y estado de ánimo. Tiagabina XR demostró efectos positivos en el Periodo de Evaluación de la Dosis (tratamiento abierto) y la Fase de Doble Ciego.

**REIVINDICACIONES**

5 1. Uso del compuesto clorhidrato del ácido (R)-N-[4,4-Bis(3-metil-2-tienil)-3-butenil]nipecótico para fabricar un medicamento para tratar el dolor asociado con polineuropatía diabética.

2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho clorhidrato del ácido (R)-N-[4,4-Bis(3-metil-2-tienil)-3-butenil]nipecótico está en una formulación de liberación controlada.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

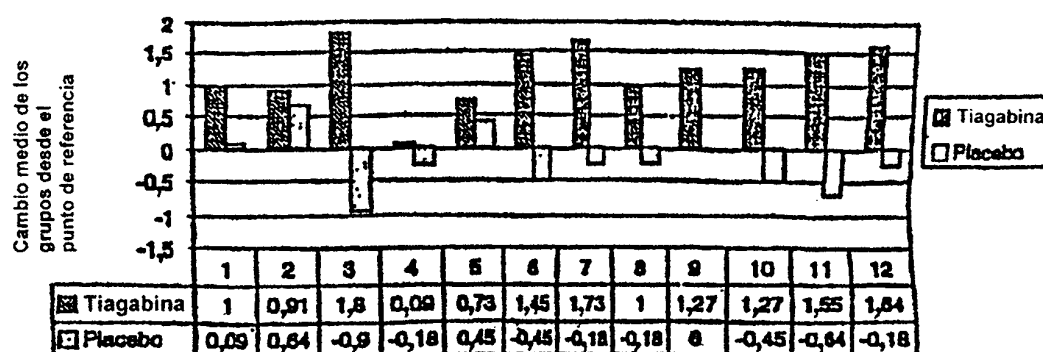
55

60

65

**Figura 1**

**Cambio en el Inventario del Dolor Breve, Valores Medios de los Grupos,  
Periodo Doble Ciego**



**Puntos del IDB**

**Puntos del IDB**

1. Intensidad del peor dolor en las últimas 24 horas
2. Intensidad del dolor medio desde la última visita.
3. Porcentaje de alivio en las últimas 24 horas (Dividido entre 10)
4. Intensidad del dolor en este momento
5. Menor intensidad del dolor en las últimas 24 horas.
6. Interferencia con la actividad general en las últimas 24 horas.
7. Interferencia con el estado de ánimo en las últimas 24 horas.
8. Interferencia con la capacidad de caminar en las últimas 24 horas.
9. Interferencia con el trabajo normal en las últimas 24 horas.
10. Interferencia con las relaciones con otras personas en las últimas 24 horas.
11. Interferencia con el sueño en las últimas 24 horas.
12. Interferencia con el disfrute de la vida en las últimas 24 horas.

### Figura 2

1. Por favor clasifique su dolor rodeando con un círculo el número que mejor describa su peor dolor en las últimas 24 horas.

[illegible]

2. Por favor clasifique su dolor rodeando con un círculo el número que mejor describa su dolor medio desde la última visita.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Sin El Peor  
Dolor Dolor  
Imaginable

3. En las últimas 24 horas, cuanto alivio proporcionaron los tratamientos o medicamentos para el dolor? Por favor rodee con un círculo el porcentaje que muestre mejor la cantidad de alivio que ha recibido.

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%  
Sin El Peor Dolor Imaginable

4. Por favor clasifique su dolor rodeando con un círculo el número que indique cuanto dolor siente en este momento.

[illegible]

5. Por favor clasifique su dolor rodeando con un círculo el número que mejor describa su menor dolor en las últimas 24 horas.

|           | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10                       |
|-----------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--------------------------|
| Sin Dolor |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | El Peor Dolor Imaginable |

Rodee con un círculo en número que describe como ha interferido el dolor, en las últimas 24 horas, con su:

6. Actividad General

|            |   |   |   |   |   |   |   |   |   |               |
|------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------------|
| 0          | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10            |
| No         |   |   |   |   |   |   |   |   |   | Interfiere    |
| Interfiere |   |   |   |   |   |   |   |   |   | Completamente |

7. Estado de Ánimo

|            |   |   |   |   |   |   |   |   |   |               |
|------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------------|
| 0          | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10            |
| No         |   |   |   |   |   |   |   |   |   | Interfiere    |
| Interfiere |   |   |   |   |   |   |   |   |   | Completamente |

8. Capacidad de Caminar

|            |   |   |   |   |   |   |   |   |   |               |
|------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------------|
| 0          | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10            |
| No         |   |   |   |   |   |   |   |   |   | Interfiere    |
| Interfiere |   |   |   |   |   |   |   |   |   | Completamente |

9. Trabajo normal (incluye fuera de casa y tareas del hogar)

|            |   |   |   |   |   |   |   |   |   |               |
|------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------------|
| 0          | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10            |
| No         |   |   |   |   |   |   |   |   |   | Interfiere    |
| Interfiere |   |   |   |   |   |   |   |   |   | Completamente |

10. Relaciones con otras personas

|            |   |   |   |   |   |   |   |   |   |               |
|------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------------|
| 0          | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10            |
| No         |   |   |   |   |   |   |   |   |   | Interfiere    |
| Interfiere |   |   |   |   |   |   |   |   |   | Completamente |

11. Sueño

|            |   |   |   |   |   |   |   |   |   |               |
|------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------------|
| 0          | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10            |
| No         |   |   |   |   |   |   |   |   |   | Interfiere    |
| Interfiere |   |   |   |   |   |   |   |   |   | Completamente |

12. Disfrute de la vida

|            |   |   |   |   |   |   |   |   |   |               |
|------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------------|
| 0          | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10            |
| No         |   |   |   |   |   |   |   |   |   | Interfiere    |
| Interfiere |   |   |   |   |   |   |   |   |   | Completamente |