



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 286 433**

(51) Int. Cl.:  
**A61K 31/70** (2006.01)  
**A61P 25/02** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **03727197 .0**  
(86) Fecha de presentación : **10.04.2003**  
(87) Número de publicación de la solicitud: **1492546**  
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **05.01.2005**

(54) Título: **Uso de uridina-5'-monofosfato o de citidina-5'-monofosfato para el tratamiento de lesiones del sistema nervioso periférico.**

(30) Prioridad: **10.04.2002 DE 102 15 753**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.12.2007**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.12.2007**

(73) Titular/es:  
**Trommsdorff GmbH & Co. KG. Arzneimittel**  
**Trommsdorffstrasse 2-6**  
**52475 Alsdorf, DE**

(72) Inventor/es: **Hedding-Eckerich, Monika**

(74) Agente: **Díaz de Bustamante Terminel, Isidro**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Uso de uridina-5'-monofosfato o de citidina-5'-monofosfato para el tratamiento de lesiones del sistema nervioso periférico.

La invención se refiere al uso de uridina-5'-monofosfato o de citidina-5'-monofosfato para el tratamiento de lesiones del sistema nervioso periférico, particularmente de polineuropatías, neuritis y miopatías, así como al uso en el estímulo de la regeneración de los nervios.

Las lesiones nerviosas representan eventos que desempeñan un papel importante en traumatología, pero que ocurren también después de enfermedades inflamatorias, metabólicas, endocrinas, vasculares y tóxicas.

Según resultados científicos, se supone que los axones son importantes para la funcionalidad de los nervios periféricos, ya que parecen ser capaces de transportar sustancias nutritivas y de transmitir informaciones.

En el caso de una lesión nerviosa con transección de vías nerviosas, el brote de los axones empieza en el área de la lesión y en el nervio, pudiéndose observar un tipo de sistema propio de reparación, lo que lleva a la regeneración de los nervios, como por ejemplo en el caso de la polineuropatía.

Se han establecido experimentalmente tres fases del sistema de reparación.

1. Una fase de latencia desde el primer hasta el segundo día después del trauma.

El axón degenera en el sitio de la lesión y tiene lugar una fragmentación. Este proceso afecta también a la mielina del tejido de la vaina y la mielina se descompone en aproximadamente 8 días.

2. Una fase de regeneración desde el segundo hasta el duodécimo día.

Las células de Schwann se dividen en los troncos proximal y distal de la sección nerviosa transectada. Un nuevo axón brota y acumula proteínas, lípidos y ARN. Las bandas de Büngner sirven para reestablecer la conexión entre las partes fibrosas transectadas. El nuevo axón migra a lo largo de esta estructura de guía.

3. Una fase de maduración desde el duodécimo hasta el nonagésimo día.

El espesor de la nueva fibra nerviosa aumenta debido a la mielinización. Se construyen nuevas estructuras celulares.

Se necesitan ciertos sustratos para que este sistema de reparación funcione, tales como la citidina y la uridina, que actúan como fuentes energéticas. Los ácidos nucleicos representan la base de la regeneración de los nervios. Los nucleósidos se incorporan a las células nerviosas y se convierten en nucleótidos. Los nucleótidos alcanzan los axones que participan en forma decisiva en el proceso de la regeneración. Así, la citidina y la uridina causan la nueva síntesis de componentes estructurales de las células nerviosas (J. Cervós-Navarro, *Ärzte Zeitung*, 1992, No. 131, p. 2).

En estudios clínicos de pacientes padeciendo de una polineuropatía, la aplicación externa de una mezcla de citidina y de uridina logra mejorar los síntomas típicos de la polineuropatía.

En un estudio con ratas Wistar se comprobó la buena eficiencia de la combinación de agentes activos constituida por la uridina monofosfato (UMP) y la citidina monofosfato (CMP) con respecto a la regeneración de los nervios periféricos afectados por lesiones traumáticas.

En esta serie de pruebas, a un grupo de animales se les administró UMP, a otro grupo CMP y a otro grupo más una mezcla de UMP y CMP. Sólo el grupo que había recibido la combinación de principios activos constituida por UMP y CMP mostró una superficie fibrosa más grande basándose en una expansión de las superficies de separación de la mielina. El análisis estructural de las fibras nerviosas comprobó que, en el grupo UMP/CMP la superficie fibrosa promedio había aumentado, lo que se debía a la expansión de las superficies de la mielina y del axón.

Los animales de ensayo que habían recibido sólo las sustancias individuales UMP o CMP no mostraron resultados comparables (B. Wattig *et al*, *Zeitschrift für klinische Medizin*, 1991, 46, 1371-1373).

El objeto de la presente invención es proporcionar sustancias fisiológicamente aceptables que puedan utilizarse en el tratamiento de lesiones del sistema nervioso periférico así como para el estímulo de la regeneración de los nervios.

Este objeto se resuelve por la enseñanza técnica de la reivindicación independiente 1. Otras características, aspectos y ventajas de la invención resultan de las reivindicaciones dependientes, la descripción y los ejemplos.

De manera sorprendente se encontró que para el tratamiento de las lesiones del sistema nervioso periférico, así como para el estímulo de la regeneración de los nervios, no se necesita una combinación de agentes activos constituida

por al menos 2 nucleótidos de pirimidina, sino que la uridina-5'-monofosfato y la citidina-5'-monofosfato aplicados como sustancias individuales muestran un excelente efecto.

Contrariamente a los resultados anteriormente mencionados del estudio de ensayo en animales, que niegan la eficiencia de las sustancias individuales UMP y CMP en el tratamiento de lesiones del sistema nervioso periférico y en la regeneración de los nervios respectivamente, pudo comprobarse que la UMP así como la CMP exhiben una alta eficiencia en cuanto a esta indicación.

De esta manera, la invención se refiere al uso de la uridina-5'-monofosfato o de la citidina-5'-monofosfato para el tratamiento de lesiones del sistema nervioso periférico y/o el estímulo de la regeneración de los nervios. Por ejemplo las polineuropatías, las neuritis y las miopatías pueden considerarse como ejemplos para las lesiones del sistema nervioso periférico.

Las enfermedades degenerativas de la columna vertebral, las polineuropatías diabéticas, las polineuropatías debidas al abuso de alcohol, otras polineuropatías tóxicas, la parálisis facial, las neuralgias faciales, la esclerosis múltiple, la radiculitis, el síndrome cervical, el síndrome hombro-mano, la isquialgia, el lumbago, la neuralgia intercostal, la neuralgia de trigémino así como el herpes zoster figuran entre las indicaciones preferidas.

En la presente invención se prefiere el uso de la UMP a la CMP.

El nucleótido de pirimidina UMP o CMP se administra a una dosis diaria de 1 - 100 mg, de preferencia a una dosis de 5 - 50 mg, de preferencia también a una dosis de 7 - 40 mg y en particular preferiblemente a una dosis de 10 - 35 mg.

Otro uso de la UMP o de la CMP es la preparación de una composición farmacéutica adecuada para el tratamiento de lesiones del sistema nervioso periférico y/o el estímulo de la regeneración de los nervios.

Además del nucleótido de pirimidina, estas composiciones farmacéuticas pueden contener los sustratos sólidos o líquidos o los diluyentes o los solventes tradicionales, y respectivamente, los adyuvantes farmacéuticos comúnmente utilizados. Según la forma de aplicación deseada, las composiciones farmacéuticas se preparan de manera conocida con una concentración de principio activo del nucleótido de pirimidina de 1 - 100 mg, de preferencia a una concentración de 5 - 50 mg, más preferiblemente a una concentración de 7 - 40 mg y en particular preferiblemente a una concentración de 10 - 35 mg.

Los nucleótidos de pirimidina aplicables de acuerdo con la invención, así como las composiciones farmacéuticas aplicables de acuerdo con la invención, son adecuados para la aplicación intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea, rectal, vaginal, transdérmica, tópica, intradérmica, intestinal, oral, intragástrica, intracutánea, intranasal, intrabucal, percutánea, sublingual o cualquier otra aplicación.

Las composiciones farmacéuticas preferidas consisten en una forma farmacéutica que es adecuada para la aplicación oral. Estas formas farmacéuticas pueden ser, por ejemplo, grageas, grageas con película, grageas revestidas, cápsulas, comprimidos, polvos, soluciones, dispersiones, suspensiones, medicamentos de liberación controlada o soluciones para inhalación.

Las grageas correspondientes pueden obtenerse al mezclar un nucleótido de pirimidina con adyuvantes conocidos, como por ejemplo diluyentes inertes tales como la dextrosa, el azúcar, el sorbitol, la manita, la polivinil pirrolidona, agentes desintegrantes tales como el almidón de maíz o el ácido algínico, aglutinantes tales como el almidón o la gelatina, lubricantes tales como el estearato de magnesio o el talco y/o agentes para lograr un efecto de depósito tales como el carboxipolimetileno, la carboximetil celulosa, el acetato de ftalato de celulosa o el acetato de polivinilo. Las grageas también pueden tener varias capas.

Las grageas revestidas pueden prepararse al revestir núcleos preparados de manera análoga a las grageas con agentes activos que se emplean comúnmente en el revestimiento de tabletas, tales como la polivinil pirrolidona o la goma laca, la goma arábiga, el talco, el dióxido de titanio o el azúcar. Así, la vaina de las grageas revestidas puede también consistir en varias capas, donde pueden utilizarse los adyuvantes mencionados arriba en el contexto de las grageas.

Las soluciones o suspensiones conteniendo el principio activo aplicable de acuerdo con la invención pueden contener adicionalmente potenciadores del sabor, tales como la sacarina, el ciclamato o el azúcar así como sustancias aromatizantes tales como la vainilla o el extracto de naranja. Además, pueden contener adyuvantes para suspensión tales como la carboximetilcelulosa de sodio o conservantes tales como los p-hidroxibenzoatos. Las cápsulas que contienen agentes activos pueden prepararse por ejemplo al mezclar el agente activo con un sustrato inerte tal como la lactosa o el sorbitol y al encapsularlo en cápsulas de gelatina.

Una composición preferida contiene, por ejemplo, el citrato de sodio dihidratado, el ácido cítrico anhidro, el estearato de magnesio, el dióxido de silicio altamente disperso, el manitol, la gelatina y eventualmente colorantes.

Los supositorios pueden fabricarse, por ejemplo, al mezclar los componentes de interés con sustratos tales como grasas neutras o polietilenglicol y sus derivados, respectivamente.

Los principios activos también pueden ser objeto de formulaciones parenterales, tales como soluciones inyectables o para infusión. Son aplicaciones parenterales especialmente convenientes las soluciones inyectables de un nucleótido de pirimidina en solución fisiológica de cloruro de sodio.

Los métodos para preparar diversas formulaciones así como los diferentes métodos de aplicación son los conocidos por los expertos en la técnica y se describen en detalle, por ejemplo en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton PA.

### Ejemplos

En la descripción siguiente, la uridina-5'-monofosfato (UMP) sirve de ejemplo para demostrar la eficiencia de los nucleótidos de pirimidina en el tratamiento de lesiones del sistema nervioso periférico, así como en el estímulo de la regeneración de los nervios, ilustrándose a modo de ejemplo con la indicación de lumbago.

Un total de 80 pacientes, hombres y mujeres, de entre 20 y 63 años, se dividieron aleatoriamente en dos grupos. Uno fue tratado con UMP y el otro con un placebo.

El tratamiento duró cuatro días consecutivos, de manera que el tratamiento pudiera terminarse anticipadamente en caso de que mejoraran los síntomas y ello hiciera innecesario otro tratamiento.

Se inyectó por vía endovenosa en el brazo una solución de 19.349 mg de UMP (equivalente a 12.834 mg de uridina) en 250 ml de solución fisiológica de cloruro de sodio durante un período de 30 minutos a razón de una vez al día. El grupo control recibió como placebo sólo 250 ml de solución de cloruro de sodio fisiológica sin principio activo.

Para este estudio clínico se eligieron sólo pacientes cuya intensidad del dolor fuera al menos de 40 mm en la escala EAV (EAV = escala analógica visual).

En la escala EAV lineal la intensidad del dolor se indica por la unidad "mm" y se determinó según la puntuación asignada por los pacientes en la escala VAS lineal de acuerdo con la intensidad del dolor. Así, la ausencia de dolor se indica con el valor 0 mm y el dolor insoportable con el valor 100 mm.

La intensidad del dolor de los pacientes se comprobó constantemente de tal manera que los pacientes también tuvieron que indicar la duración de los períodos de dolor.

### Resultados

Dentro de las primeras 24 h después de la primera inyección ya se pudo observar una disminución evidente de los dolores en los pacientes tratados con UMP en comparación con los pacientes que sólo habían recibido el placebo (ver la Tabla I).

La Tabla I muestra que después de poco tiempo tras la primera inyección, la intensidad del dolor ya disminuye fuertemente tanto en estado de reposo como de movimiento en los pacientes del grupo UMP. La distancia dedo-suelo representa una medida de la movilidad, es decir del grado de la capacidad para flexionar la espalda, expresándose en "cm", que corresponden a la distancia entre la punta del dedo del brazo estirado y el suelo en posición de máxima flexión posible de la espalda.

(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA I

*Valores promedio del grupo de pacientes UMP y placebo*

	UMP		Placebo	
	Línea de base	24 h después de la inyección	Línea de base	24 h después de la inyección
Dolor en estado de reposo (mm)	60.3	46.2	63.5	53.6
Dolor durante el movimiento (mm)	76.1	56.9	76.3	65.1
Duración diaria del dolor (h)	15.8	10.7	14.8	11.7
Presencia de miogelosis	100 %	90 %	100 %	100 %
Distancia dedo-suelo (cm)	43.8	32.5	46.8	38.3

La Tabla II recoge las diferencias en la disminución de la intensidad del dolor al comparar el grupo de pacientes UMP y el grupo de pacientes placebo.

TABLA II

*Disminución del dolor en los grupos de pacientes UMP y placebo*

	$\Delta$ UMP	$\Delta$ Placebo	$\Delta$ UMP – $\Delta$ Placebo
Dolor en estado de reposo (mm)	-12.8	-9.4	-3.4
Dolor durante movimiento (mm)	-17.9	-11.1	-6.8
Duración diaria de dolor (h)	-4.3	-2.9	-1.4
Distancia dedo-suelo (cm)	-10.1	-7.4	-2.7

Evidentemente, la Tabla II muestra que en el grupo de pacientes UMP la disminución del dolor fue superior que en el grupo de pacientes placebo. A lo largo de los tres días siguientes, pudo observarse que las diferencias en cuanto a la disminución del dolor, la duración diaria del dolor y la distancia dedo-suelo del grupo de pacientes UMP ( $\Delta$  UMP) se acercó poco a poco a las diferencias del grupo de pacientes placebo ( $\Delta$  Placebo), donde, sin embargo, los valores absolutos de los parámetros de prueba anteriormente mencionados del grupo de pacientes UMP eran siempre superiores a los valores absolutos correspondientes del grupo placebo.

Así, los estudios clínicos llevados a cabo demuestran la eficiencia farmacológica de un nucleótido de pirimidina administrado solo frente a la opinión defendida hasta ahora en la literatura científica de que sólo combinaciones de nucleótidos de pirimidina logran un efecto apropiado.

REIVINDICACIONES

1. Uso de uridina-5'-monofosfato o citidina-5'-monofosfato para la preparación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento de lesiones del sistema nervioso periférico y/o para el estímulo de la regeneración de los nervios.

2. Uso según la reivindicación 1, **caracterizado** porque se trata del uridina-5'-monofosfato.

3. Uso según las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado** porque las lesiones del sistema nervioso periférico se refieren a polineuropatías, neuritis y/o miopatías.

4. Uso según la reivindicación 3, **caracterizado** porque las polineuropatías, neuritis y miopatías se refieren a las enfermedades degenerativas de la columna vertebral, las polineuropatías diabéticas, las polineuropatías debidas al abuso de alcohol, otras polineuropatías tóxicas, la parálisis facial, las neuralgias faciales, la esclerosis múltiple, la radiculitis, el síndrome cervical, el síndrome hombro-mano, la isquialgia, el lumbago, la neuralgia intercostal, la neuralgia de trigémino y/o el herpes zoster.

5. Uso según cualquier reivindicación precedente, **caracterizado** porque se administra el uridina-5'-monofosfato o el citidina-5'-monofosfato a una dosis diaria de 1 - 100 mg, de preferencia de 5 - 50 mg y en particular de preferencia de 7 - 40 mg.