

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 947 188**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/454** (2006.01)

**A61P 21/00** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2020** **E 20382995 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.04.2023** **EP 4000621**

54 Título: **Uso de antagonistas y/o agonistas inversos de receptores CB1 para la preparación de medicamentos para tratar el síndrome de fatiga posviral**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**02.08.2023**

73 Titular/es:

**FUNDACIÓN DEL HOSPITAL NACIONAL DE  
PARAPLÉJICOS PARA LA INVESTIGACIÓN Y LA  
INTEGRACIÓN (FUHNPAIIN) (100.0%)**

**Finca la Peraleda, s/n  
45071 Toledo, ES**

72 Inventor/es:

**SOTO LEÓN, VANESA;  
NIETO DÍAZ, MANUEL y  
OLIVIERO, ANTONIO**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

**ES 2 947 188 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Uso de antagonistas y/o agonistas inversos de receptores CB1 para la preparación de medicamentos para tratar el síndrome de fatiga posviral

5 La invención se refiere al uso de un antagonista y/o agonista inverso de los receptores CB1, en particular Rimonabant, en el tratamiento del síndrome de fatiga posviral y, más particularmente, para la preparación de medicamentos útiles para tratar la fatiga después de la COVID-19.

### 10 ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

El sistema cannabinoide endógeno está formado por ligandos endógenos, sus enzimas de síntesis y enzimas de degradación y por dos receptores específicos diferentes clonados hasta la fecha: el receptor cannabinoide 1 (CB1) y el receptor cannabinoide 2 (CB2). Los agonistas del receptor cannabinoide tipo 1 (CB1) pueden reducir la espasticidad y el dolor en un gran número de enfermedades neurológicas, reumáticas, traumáticas y en el cáncer. El agonismo del receptor CB1 provoca la inducción del sueño.

15 Rimonabant es la denominación común internacional de N-(piperidino-1-il)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxamida descrito en el documento EP656354 como antagonista/agonista inverso del receptor CB1. Se ha descrito su capacidad para aumentar la excitabilidad de las neuronas motoras y se ha propuesto el uso de estos antagonistas/agonistas inversos de CB1 como principios activos en el tratamiento de una serie de afecciones (US9238027B2; US9592237B2).

20 Por otro lado, la fatiga puede definirse como la pérdida temporal de la capacidad de respuesta caracterizada por falta de energía, debilidad muscular, reacciones lentas, somnolencia y dificultades de concentración. El síndrome de fatiga posviral puede deberse a factores biológicos, conductuales y ambientales. Sus principales síntomas comprenden fatigabilidad muscular y dolor, pero también anomalías del sistema nervioso central, tales como trastornos del sueño, depresión, ansiedad y labilidad emocional. La fatiga es un fenómeno con múltiples facetas y complejo en el que intervienen componentes periféricos (musculares), centrales (por ejemplo, corticoespinales) y cognitivos.

25 La fatiga muscular (periférica) es una reducción de la fuerza muscular voluntaria máxima resultante del ejercicio. La fatiga periférica está causada por el fallo muscular progresivo de la capacidad de generación de fuerza y por el fallo de conducción del impulso en la unión neuromuscular. Por el contrario, la expresión "fatiga central" se refiere a la pérdida progresiva de la capacidad del sistema nervioso central para activar al máximo los músculos. La fatiga central está causada por una disminución de la excitabilidad de las neuronas corticoespinales en la corteza motora primaria o debido a un fallo en la activación por parte de estructuras aguas arriba de la corteza motora primaria, como el área premotora y los ganglios basales, lo que conduce a una reducción en la señalización de la corteza motora a las motoneuronas espinales. Por último, la fatiga también puede ser el resultado de un trabajo mental sostenido, lo que conduce a una disminución en la función cognitiva conocida como fatiga cognitiva.

30 De manera adicional, las personas pueden tener una mayor percepción del esfuerzo que empeora su rendimiento tras períodos prolongados de actividad cognitiva y/o física. Esta sensación, conocida como "fatiga mental", difiere de la fatiga central porque no afecta a la capacidad del sistema nervioso central para reclutar músculos.

### 45 RESUMEN DE LA INVENCION

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

50 La presente invención describe un uso novedoso de un antagonista y/o agonista inverso de los receptores CB1 para la preparación de medicamentos útiles para tratar la fatiga después de la COVID-19 y, más en general, el síndrome de fatiga posviral. Preferentemente, dicho antagonista/agonista inverso es Rimonabant.

En la presente invención se ha demostrado que múltiples pacientes con COVID-19 presentan síntomas de larga duración tras la recuperación de la fase aguda de la infección. Entre estos síntomas, la fatiga es frecuente en el 53,1 % de los pacientes.

Por lo tanto, un primer aspecto de la presente invención se refiere a un antagonista y/o agonista inverso de los receptores CB1 para su uso en el tratamiento del síndrome de fatiga posviral en pacientes con COVID-19.

60 En una realización preferida, el antagonista y/o agonista inverso de los receptores CB1 es Rimonabant.

Por otra parte, en la presente invención se ha demostrado que el aumento de la excitabilidad del sistema motor a nivel cortical, del tronco encefálico y espinal reduce la sensación de fatiga en aquellas enfermedades caracterizadas por una fatiga excesiva como la fatiga tras la infección por SARS-CoV-2 y COVID-19 y, más en general, el síndrome de fatiga posviral.

Por lo tanto, una realización adicional de la presente invención proporciona un antagonista y/o agonista inverso de receptores CB1 para su uso en la preparación de un medicamento para aumentar la excitabilidad del sistema motor y donde dicho medicamento aumenta aún más la actividad del sistema activador ascendente para reducir la fatiga y, más en general, el síndrome de fatiga posviral, en pacientes con COVID-19.

5 Otra realización de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un antagonista y/o agonista inverso de los receptores CB1 para su uso en el tratamiento del síndrome de fatiga posviral en pacientes con COVID-19.

10 En una realización preferida, el antagonista y/o agonista inverso de los receptores CB1 es Rimonabant.

A menos que se indique expresamente lo contrario, la composición farmacéutica se administra en una forma de administración seleccionada del grupo que consiste en oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal.

15 En otra realización preferida, las composiciones farmacéuticas según la presente invención contienen una dosis eficaz de al menos un agonista y/o agonista inverso de receptores CB1, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los dichos excipientes mencionados anteriormente se eligen de acuerdo con la forma de dosificación farmacéutica y el método de administración deseado, de entre los excipientes habituales que son conocidos por los expertos en la materia.

20 En otra realización preferida, la dosis diaria eficaz del antagonista y/o agonista inverso de los receptores CB1 varía de 1 mg a 50 mg por dosis.

25 En otra realización preferida, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse en una forma unitaria para administración, mezcladas con excipientes farmacéuticos convencionales, a animales y a seres humanos para aumentar la excitabilidad de las neuronas motoras a nivel cortical, del tronco encefálico y espinal y/o para aumentar la actividad del sistema activador ascendente en pacientes con COVID-19.

30 En las composiciones farmacéuticas de la presente invención, el principio activo puede administrarse en una forma unitaria para administración, mezclado con excipientes farmacéuticos convencionales, a animales y a seres humanos para tratar y/o reducir los síntomas de aquellas enfermedades caracterizadas por disfunción fatigante causada por COVID-19.

35 En las composiciones farmacéuticas de la presente invención, el principio activo puede administrarse en una forma unitaria para administración, mezclado con excipientes farmacéuticos convencionales, a animales y a seres humanos para tratar aquellas enfermedades caracterizadas por una fatiga excesiva como la fatiga tras la covid-19 y, más en general, el síndrome de fatiga posviral.

40 Las formas unitarias apropiadas para administración comprenden las formas para administración oral, tales como comprimidos, cápsulas de gelatina blanda o dura, polvos, gránulos y soluciones o suspensiones orales, las formas para administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular o intranasal, o para administración por inhalación, las formas para administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas para administración rectal e implantantes.

45 La expresión "pacientes con COVID-19", como se utiliza en esta invención, se refiere a pacientes con COVID-19 que presentan síntomas de larga duración tras la recuperación de la fase aguda de la infección.

50 A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en esta invención tienen el mismo significado que se entiende habitualmente por un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Pueden usarse procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en esta invención en la práctica de la presente invención. A lo largo de la descripción y las reivindicaciones, la palabra "comprende" y sus variaciones, no pretende excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o etapas. Objetos, ventajas y características adicionales de la invención se harán evidentes para los expertos en la técnica tras el examen de la descripción, o pueden aprenderse por la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración y no pretenden ser limitantes de la presente invención.

## DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

60 **Fig. 1** Fatiga general (FSS), percepción de fatiga (Escala de Borg) y excitabilidad del sistema motor (amplitudes de MEP) en un paciente posCOVID-19 en comparación con individuos sanos de la misma edad. Fig. 1A: La fatiga general se midió utilizando la puntuación de gravedad de la fatiga y fue mayor en el grupo COVID-19 (media  $\pm$  D.T.  $38 \pm 10,8$ ) en comparación con los controles sanos (media  $\pm$  D.T.  $9,5 \pm 0,5$ ; \*prueba de Mann-Whitney  $p < 0,001$ ). Fig. 1B: La percepción de fatiga después de un esfuerzo motor (tarea isométrica de 1 min) se midió utilizando la Escala de Borg y fue mayor en el grupo COVID-19 (media  $\pm$  D.T.  $75 \pm 15,6$ ) en comparación con los controles sanos (media  $\pm$  D.T.  $54,6 \pm 9,7$ ; \*\*prueba de la T no apareada,  $p < 0,001$ ). Fig. 1C: La excitabilidad del sistema motor (amplitud de MEP) fue

menor en el grupo COVID-19 (media  $\pm$  D.T.  $0,8 \pm 0,5$  mV) en comparación con los controles sanos (media  $\pm$  D.T.  $1,9 \pm 1,2$  mV, \*\*prueba de la T no apareada,  $p=0,001$ ).

5 **Fig. 2** En sujetos sanos, la excitabilidad del sistema motor aumentó a las 24 horas después de la administración de 20 mg de Rimonabant (valor de referencia: media  $\pm$  D.T.  $1,1 \pm 0,6$  mV; a las 24 horas después de la administración de Rimonabant: media  $\pm$  D.T.  $2,1 \pm 1,2$  mV; \*\*\*prueba de la T apareada,  $p=0,02$ ).

### Ejemplos

10 Los siguientes experimentos se llevaron a cabo utilizando Rimonabant, pero debe entenderse que el alcance de la presente invención no debe limitarse en modo alguno por el ejemplo que figura a continuación. Por el contrario, lo que se ha demostrado para Rimonabant puede extenderse a otros antagonistas/agonistas inversos de los receptores CB1.

### Materiales y procedimientos

15 Un gran número de pacientes que se recuperan de la fase aguda de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), provocada por el nuevo "síndrome respiratorio agudo severo por Coronavirus 2" (SARS-CoV-2), manifiestan una plétora de síntomas de larga duración. Entre ellos, una alta proporción de individuos (53,1 %) experimentan fatiga. La fatiga puede estar relacionada con trastornos de la excitabilidad del sistema motor.

20 El objetivo de los presentes experimentos fue utilizar la estimulación magnética transcraneal para comprobar la excitabilidad del sistema motor en pacientes con fatiga relacionada con COVID-19.

25 El examen neurofisiológico se realizó con un estudio de casos y controles y se comparó a 12 pacientes con COVID-19 con 12 individuos de control de misma edad.

Utilizando la estimulación magnética transcraneal (TMS, por sus siglas en inglés), se evaluó la amplitud de MEP en el primer músculo interóseo dorsal (FDI, por sus siglas en inglés) en reposo.

### 30 *Sujetos*

12 voluntarios sanos (edad media  $\pm$  D.T.  $64,3 \pm 10,5$  años) y 12 pacientes con COVID 19 tres meses después de la COVID-19 (edad media  $\pm$  D.T.  $67,0 \pm 9,6$  años) participaron en todos los experimentos. Todos los sujetos dieron su consentimiento informado por escrito.

### 35 *Descripción del grupo COVID-19*

La fatiga general se midió utilizando la puntuación de gravedad de la fatiga que fue mayor en el grupo COVID-19 (media  $\pm$  D.T.  $38 \pm 10,8$ ) en comparación con los controles sanos (media  $\pm$  D.T.  $9,5 \pm 0,5$ ,  $p<0,05$ ).

40 La percepción de la fatiga después de un esfuerzo motor (tarea isométrica de 1 min) se midió utilizando la Escala de Borg, que fue más alta en el grupo COVID-19 (media  $\pm$  D.T.  $75 \pm 15,6$ ) en comparación con los controles sanos (media  $\pm$  D.T.  $54,6 \pm 9,7$ ,  $p<0,05$ ).

45 La excitabilidad del sistema motor (amplitud de MEP) se evaluó mediante estimulación magnética transcraneal en el grupo COVID-19 en comparación con los controles sanos.

La estimulación magnética se realizó utilizando un estimulador magnético de alta potencia Magstim 200 (Magstim Co., Whitland, Reino Unido). Se colocó una bobina en forma de ocho con un diámetro de bucle externo de 9 cm sobre la corteza motora derecha, en una posición de la cabeza óptima para provocar una respuesta motora en el primer músculo interóseo dorsal (FDI) contralateral. La corriente inducida fluía en dirección posteroanterior. El umbral motor en reposo (RMT, por sus siglas en inglés) fue definido como el estímulo de mínima intensidad capaz de producir una respuesta motora evocada liminal en reposo (de unos 50  $\mu$ V en el 50 % de los 10 intentos) Las principales variables que se sometieron a ensayo son el RMT y la amplitud de MEP en los dos grupos. La amplitud de MEP se obtuvo con un 120 % de RMT. Las amplitudes de MEP se compararon utilizando la prueba de la t no apareada. La excitabilidad del sistema motor fue menor en el grupo COVID-19 (media  $\pm$  D.T.  $0,8 \pm 0,5$  mV) en comparación con los controles sanos (media  $\pm$  D.T.  $1,9 \pm 1,2$  mV,  $p=0,008$ ). En resumen, la COVID-19 tiene amplitudes de MEP más bajas.

60 La amplitud de MEP refleja la excitabilidad del sistema motor (Brasil-Neto JP, Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Cammarota A, Cohen LG, Hallett M. *Postexercise depression of motor evoked potentials: a measure of central nervous system fatigue*. Exp Brain Res 1993; 93(1): 181-4). Partiendo de esta consideración, se demostró que la excitabilidad del sistema motor humano se reduce en la COVID-19.

65

**Ejemplo 1. Efectos de Rimonabant sobre la excitabilidad de la corteza motora y de las neuronas motoras espinales**

Como se ha descrito anteriormente, Rimonabant penetra en la barrera hematoencefálica y, con dosis normalmente utilizadas (20 mg por día), produce efectos psicológicos en seres humanos sanos con un amplio abanico de síntomas.

5 El objetivo de los presentes experimentos fue utilizar estimulación magnética transcraneal para analizar los efectos de una única dosis de 20 mg de Rimonabant en la excitabilidad de la corteza motora y de las neuronas motoras espinales.

Un examen neurofisiológico se realizó antes y a las 24 horas después de la administración de una única dosis de 20 mg de Rimonabant.

10 Utilizando estimulación magnética transcraneal (TMS), se evaluaron los umbrales de respuesta electromiográfica en el primer músculo interóseo dorsal (FDI) en reposo y durante contracción voluntaria.

*Sujetos*

15 Nueve voluntarios sanos (edad media  $\pm$  D.T. 32,1  $\pm$  5,8 años) participaron en todos los experimentos. Todos los sujetos dieron su consentimiento informado por escrito.

20 La estimulación magnética se realizó utilizando un estimulador magnético de alta potencia Magstim 200 (Magstim Co., Whitland, Reino Unido). Se colocó una bobina en forma de ocho con un diámetro de bucle externo de 9 cm sobre la corteza motora derecha, en una posición de la cabeza óptima para provocar una respuesta motora en el primer músculo interóseo dorsal (FDI) contralateral. La corriente inducida fluía en dirección posteroanterior. El umbral motor en reposo (RMT, por sus siglas en inglés) fue definido como el estímulo de mínima intensidad capaz de producir una respuesta motora evocada liminal en reposo (de unos 50  $\mu$ V en el 50 % de los 10 intentos) Las principales variables que se analizaron son el RMT y la amplitud de MEP antes y a las 24 horas después de la administración de 20 mg de Rimonabant. La amplitud de MEP se obtuvo con un 120 % de RMT.

30 Los efectos del Rimonabant sobre la atención fueron moderados y no interfirieron con la capacidad de los sujetos para cumplir por completo con los requerimientos del protocolo experimental. Hasta ahora, tres sujetos experimentaron agitación y ansiedad (este efecto duró una media de 6 horas) y uno sufrió náuseas (durante 24 horas).

35 Las amplitudes de MEP antes y después de la administración de Rimonabant se compararon utilizando la prueba de la t apareada. La administración de Rimonabant aumentó significativamente la amplitud media de MEP (valor de referencia: media  $\pm$  D.T. 1,1  $\pm$  0,6 mV; a las 24 horas después de la administración de Rimonabant: media  $\pm$  D.T. 2,1  $\pm$  1,2 mV; \*\*\*prueba de la T apareada, p=0,02). Estos resultados muestran que Rimonabant aumentó la amplitud de MEP, lo que refleja la excitabilidad del sistema motor (Brasil-Neto JP, Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Cammarota A, Cohen LG, Hallett M. *Postexercise depression of motor evoked potentials: a measure of central nervous system fatigue*. Exp Brain Res 1993; 93(1): 181-4).

40 En base a esta consideración, se demuestra que la excitabilidad del sistema motor humano está facilitada por el antagonista de CB1 Rimonabant.

En base a esta consideración, se demuestra que el antagonista de CB1 Rimonabant facilita la excitabilidad del sistema motor humano.

**REIVINDICACIONES**

1. Un antagonista y/o agonista inverso de los receptores CB1 para su uso en el tratamiento del síndrome de fatiga posviral en pacientes con COVID-19.  
5
2. Antagonista y/o agonista inverso para su uso según la reivindicación 1, donde dicho antagonista y/o agonista inverso es Rimonabant o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.
3. Antagonista y/o agonista inverso para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho antagonista y/o agonista inverso se administra en una forma de administración seleccionada de oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica y rectal.  
10
4. Una composición farmacéutica que comprende un antagonista y/o agonista inverso de los receptores CB1 para su uso en el tratamiento del síndrome de fatiga posviral en pacientes con COVID-19.  
15
5. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 4, donde el antagonista y/o agonista inverso es Rimonabant o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.
6. Composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 5, donde dicha composición farmacéutica comprende se administra en una forma de administración seleccionada de oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica y rectal.  
20
7. Composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, donde dicha composición farmacéutica contiene una dosis eficaz de al menos un agonista y/o agonista inverso de los receptores CB1, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.  
25
8. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 7, donde la dosis diaria eficaz del antagonista y/o agonista inverso varía de 1 mg a 50 mg por dosis.

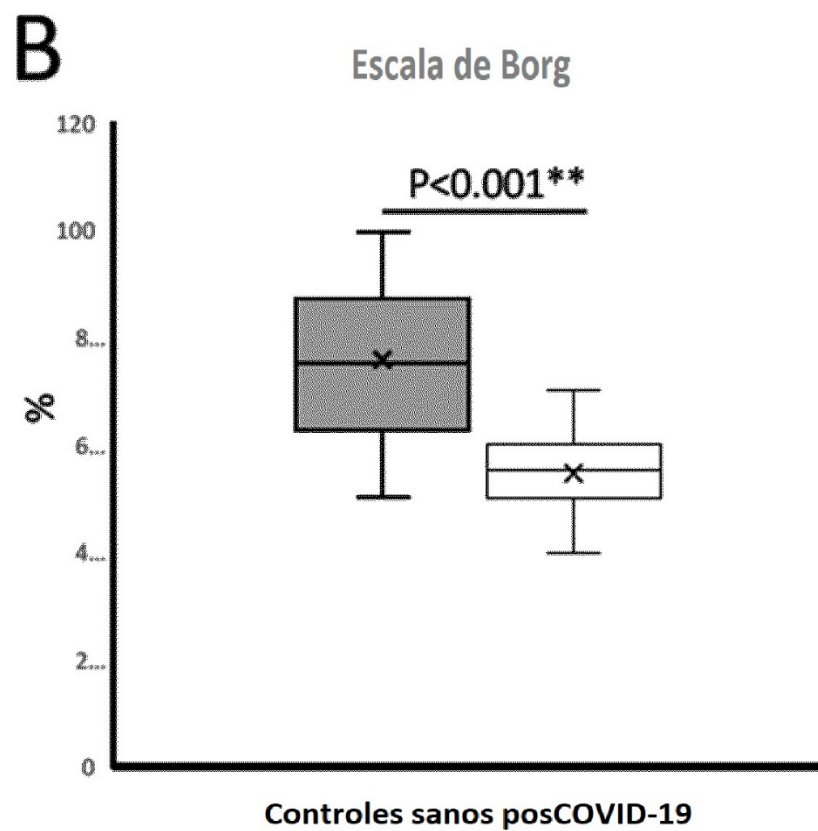
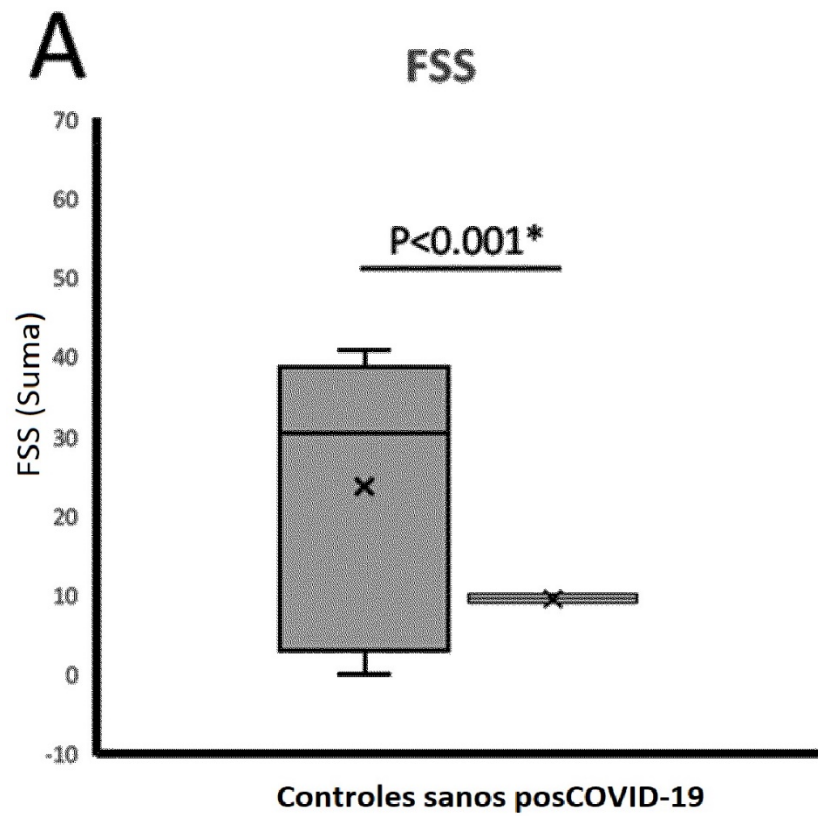


Fig. 1

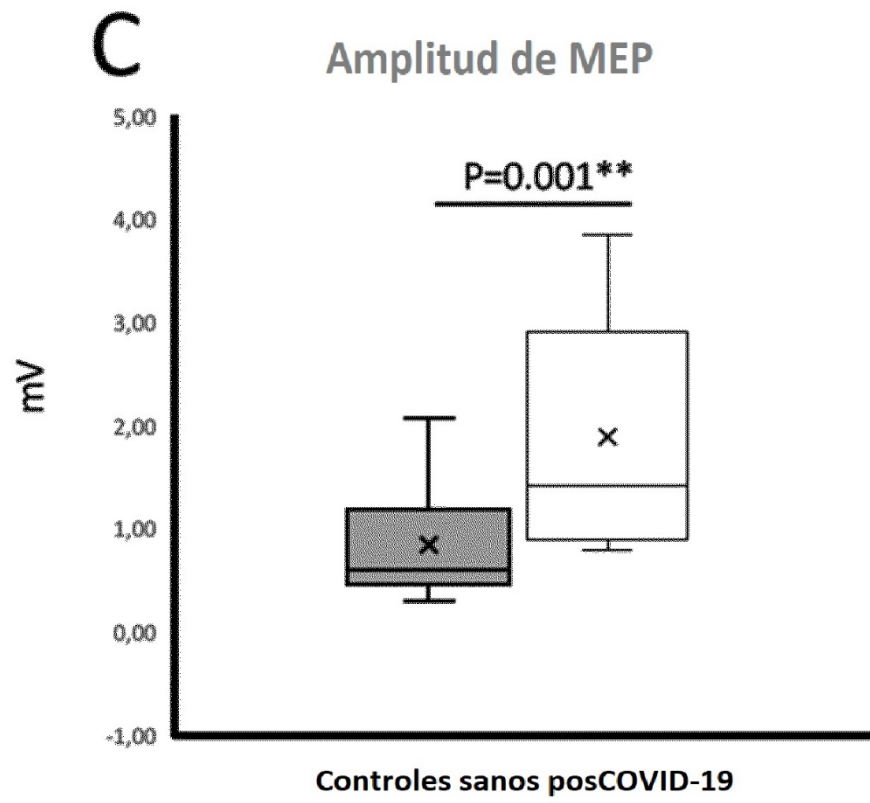


Fig. 1 (Cont.)

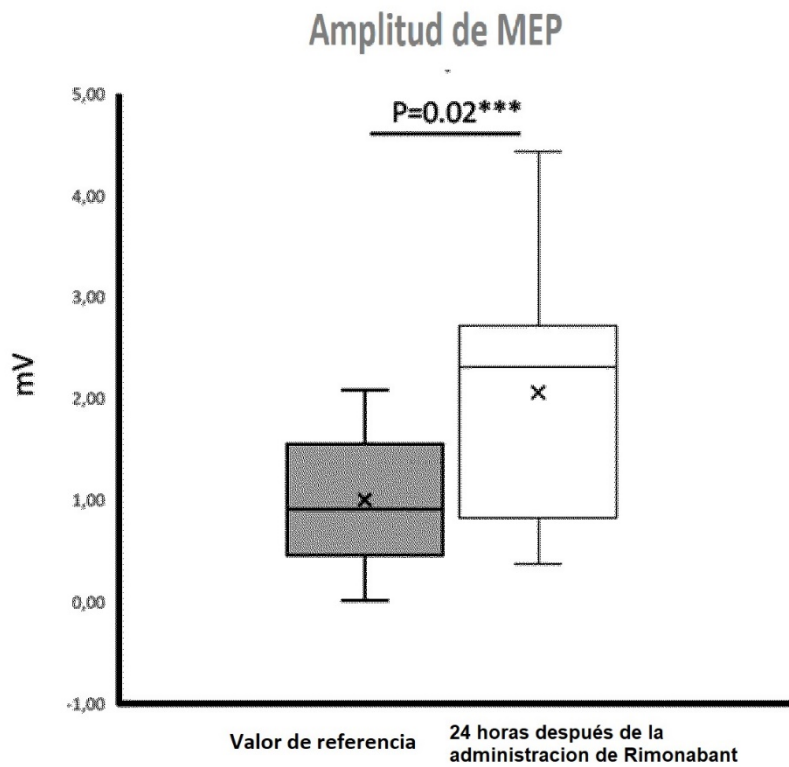


Fig. 2