



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 349 862**

51 Int. Cl.:
A61K 31/35 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01996012 .9**
96 Fecha de presentación : **30.11.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **1345602**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.09.2003**

54 Título: **Cicatrización de heridas.**

30 Prioridad: **30.11.2000 US 250113 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.01.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.01.2011

73 Titular/es:
NOVODERMIX INTERNATIONAL LIMITED
Kingston Chambers P.O. Box 173
Road Town, Tortola, VG

72 Inventor/es: **Lessig, Mary, Catherine;**
Shapira, Nathan, Andrew y
Driscoll, Daniel, John

74 Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 349 862 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:

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 El documento WO 00/50020 da a conocer derivados de sulfamato que presentan actividad farmacéutica útil en las áreas de la epilepsia, el glaucoma, las úlceras pépticas y la infertilidad masculina. Se ha demostrado en ensayos clínicos de epilepsia humana que uno de estos compuestos, es decir el sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)-beta-D-fructopiranososa, conocido como topiramato, es eficaz como terapia complementaria o como
10 monoterapia en el tratamiento de convulsiones parciales simples y complejas y en el tratamiento de trastorno explosivo intermitente (IED), cleptomanía, ludopatía, piromanía o tricotilomanía.

SUMARIO DE LA INVENCION

15 Según la presente invención, se utiliza un agente anticonvulsivo de cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV y V para la preparación de un medicamento que promueve la cicatrización de heridas. Estos agentes pueden utilizarse mediante su administración a un sitio de herida, por medio de un ungüento o pomada, o como un componente de un
20 vendaje o bioadhesivo aplicado al sitio de lesión.

DESCRIPCION DE LA INVENCION

25 En una forma de realización de la invención, se utiliza una composición que comprende un compuesto de fórmula I-V mediante su administración a un individuo que presenta una herida mediante administración tópica a la herida. La composición puede adoptar la forma de un ungüento, pomada o aerosol aplicado al sitio de lesión. Alternativamente, la composición puede administrarse al sitio de herida como un componente de un vendaje o parche transdérmico. En estos casos, las composiciones
30 pueden ser un componente que forma una sola pieza con el vendaje o parche transdérmico y se aplican de ese modo al sitio de herida. En otra forma de realización, las cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos que comprenden las fórmulas I-V se incorporan en composiciones de bioadhesivos útiles en el cierre de heridas. Aún en

otra forma de realización, las cantidades terapéuticamente eficaces de composiciones que comprenden los compuestos de fórmulas I-V se administran por vía oral.

La invención objeto proporciona procedimientos que presentan utilidad tanto humana como veterinaria. El término "individuo" incluye animales de origen aviar, mamífero o reptil. Las especies de mamíferos que se benefician de los procedimientos dados a conocer comprenden, de manera no limitativa, simios, chimpancés, orangutanes, seres humanos, monos; animales domésticos (mascotas) tales como perros, gatos, cobayas, hámsteres, cerdos enanos vietnamitas, conejos y hurones; animales de granja domesticados tales como vacas, búfalo, bisonte, caballos, asno, cerdo, ovejas y cabras; animales exóticos que se encuentran normalmente en zoológicos, tales como oso, leones, tigres, panteras, elefantes, hipopótamo, rinocerontes, jirafas, antílopes, perezoso, gacelas, cebras, ñus, perros de las praderas, koalas, canguro, zarigüeyas, mapaches, osos panda, osos panda gigantes, hiena, focas, leones marinos y elefantes marinos. Los reptiles comprenden, de manera no limitativa, caimanes, cocodrilos, tortugas marinas, tortugas terrestres, serpientes, iguanas y/u otros lagartos. Las especies de aves comprenden, de manera no limitativa, pollos, pavos, pichones, codorniz, loros, guacamayos, paloma, gallinas de Guinea, periquitos, pericos, flamencos, águilas, gavilanes, halcones, cóndor, avestruces, pavos reales, patos y cisnes. Por tanto, la invención objeto proporciona procedimientos de control del impulso de un individuo a arañarse, rascarse, lamerse o provocarse de otro modo una autolesión por irritación mecánica repetida de una zona lesionada.

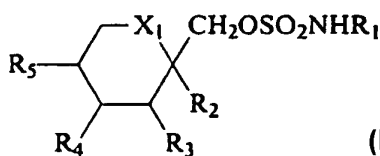
Son bien conocidos en la técnica los vendajes y apósitos para heridas que incorporan materiales que promueven la cicatrización de heridas (ver , por ejemplo, las patentes US n^{os} 6.143.037; 6.142.982; 6.136.341; 6.132.759; 6.124.273; 6.096.709; 6.093.388; 6.087.549; 6.051.249; 6.033.684; 6.025.150; 6.022.556; 5.998.692; 5.989.577; 5.981.606; 5.977.428; RE36.370; 5.972.332; 5.968.001; 5.960.795; 5.955.430; 5.914.125; 5.902.600; 5.897.516; 5.876.743; 5.874.479; 5.863.938; 5.856.364; 5.856.245; 5.834.432; 5.807.341; 5.807.300; 5.804.213; 5.780.048; 5.759.570; 5.735.812; 5.716.935; 5.716.337; 5.713.842; 5.707.647; 5.705.477; 5.692.302; 5.685.834; 5.674.912; 5.667.501; 5.663.208; 5.662.924; 5.662.904; 5.658.957; 5.658.956; 5.652.274; 5.648.380; 5.646.190; 5.641.814; 5.633.285; 5.632.727; 5.629.292; 5.614.561; 5.610.148; 5.603.946; 5.602.183; 5.578.022; 5.571.521; 5.525.335; 5.522.794; 5.520.926; 5.519.020; 5.512.291; 5.512.041; 5.507.775; 5.578.310).

Son bien conocidos en la técnica bioadhesivos que incorporan materiales que promueven la cicatrización de heridas (ver, por ejemplo, las patentes US nº 5.981.606; 5.874.479; 5.863.938; 5.856.364; 5.692.302; 5.674.912; 5.663.208; 5.658.957; 5.658.956; 5.652.274; 5.648.380; 5.646.190; 5.641.814; 5.633.285; 5.631.019; 5.614.561; 5.602.183; 5.578.310).

Los compuestos de fórmulas I-V son compuestos antiepilépticos, que son anticonvulsivos altamente eficaces. Los compuestos útiles en la práctica de la presente invención incluyen los isómeros individuales, análogos y homólogos de los compuestos anticonvulsivos dados a conocer. También pueden utilizarse mezclas racémicas, así como las formas enantioméricas aisladas, de los compuestos en la práctica de la invención objeto.

Además, los compuestos útiles para la práctica de la invención objeto incluyen sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo; sales de metales alcalinos, tales como sodio o potasio, sales de amonio, sales de dialquilamonio, sales de trialquilamonio, sales de tetraalquilamonio y sales de trometamina. También están incluidos los hidratos y otros solvatos de los compuestos dentro del alcance de los compuestos útiles en la práctica de esta invención.

Se enseña y se da a conocer un compuesto de este tipo en la patente US nº 4.513.006. Se ha demostrado en ensayos clínicos de epilepsia humana que el sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)-β-D-fructopiranos, conocido como topiramato, es eficaz como terapia complementaria o como monoterapia en el tratamiento de convulsiones parciales simples y complejas y convulsiones con generalización secundaria. Otros compuestos útiles incluyen los descritos por la fórmula I, incluyendo sulfamato de (tetrahidro-2H-piran-2-il)metano y metilsulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)-β-D-fructopiranos



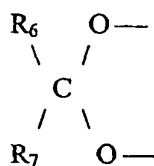
(Fórmula I)

en la que

X₁ es CH₂ u oxígeno;

R₁ es hidrógeno o alquilo; y

R₂, R₃, R₄, y R₅ son independientemente hidrógeno o alquilo inferior y, cuando X₁ es CH₂, R₄, y R₅ pueden ser grupos alqueno unidos para formar un anillo de benceno y, cuando X₁ es oxígeno, R₂ y R₃ y/o R₄ y R₅ juntos pueden ser un grupo metilendioxilo de la siguiente fórmula:



en la que R₆ y R₇ son iguales o diferentes y son hidrógeno, alquilo inferior o son alquilo y se unen para formar un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo.

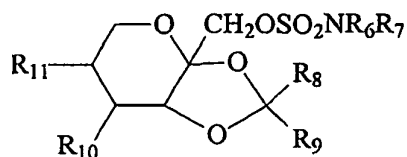
Para compuestos de fórmula I, R₁ puede ser hidrógeno o un alquilo de aproximadamente 1 a 4 carbonos, tal como metilo, etilo e isopropilo. Alquilo incluye alquilo de cadena lineal y ramificada. Para compuestos de fórmula I, los grupos alquilo para R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son de aproximadamente 1 a 3 carbonos e incluyen metilo, etilo, isopropilo y n-propilo.

Cuando X₁ es CH₂, R₄ y R₅ pueden combinarse para formar un anillo de benceno condensado al anillo que contiene X₁ de 6 miembros, es decir, R₄ y R₅ están definidos por el grupo alcatrienilo =CH—CH=CH—CH=.

En una forma de realización, X₁ es oxígeno y tanto R₂ y R₃ como R₄ y R₅ juntos son grupos metilendioxilo de la fórmula en la que R₆ y R₇ son ambos hidrógeno, ambos alquilo o se combinan para formar un anillo de espiro-ciclopentilo o ciclohexilo, en particular en la que R₆ y R₇ son ambos alquilo tal como metilo. En otra forma de realización, X₁ es CH₂ y R₄ y R₅ se unen para formar un anillo de benceno. Otra forma de realización proporciona compuestos de fórmula (I) en la que tanto R₂ como R₃ son hidrógeno.

Pueden encontrarse otros compuestos (fórmulas II-VI) y composiciones útiles en la práctica de la invención objeto en las enseñanzas de las patentes US n^{os} 5.384.327, 5.498.629, 5.654.461, 5.892.088 y 6.071.537.

Estos compuestos incluyen los proporcionados por la estructura:



(Fórmula II)

en la que R_6 y R_7 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de cualquiera de hidrógeno o alquilo C_1 a C_4 . En una forma de realización, R_6 y R_7 son cada uno hidrógeno.

5

R_8 y R_9 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de entre cualquiera de hidrógeno o alquilo C_1 a C_4 . En una forma de realización, R_8 y R_9 son cada uno alquilo C_1 a C_4 .

10

R_{10} y R_{11} pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de entre cualquiera de azido, halógeno, hidroxilo, sulfamilo (H_2NSO_2O), alcoxi C_1 a C_4 , alquiltiocarbonato C_1 a C_4 ($RSC(O)O$), alquilcarbonato C_1 a C_4 ($ROC(O)O$), o alquilcarboxilato C_1 a C_4 ($RC(O)O$), en los que R es alquilo C_1 a C_4 . En una forma de realización, R_{10} y R_{11} se seleccionan de cualquiera de alquiltiocarbonato C_1 - C_4 , halógeno o hidroxilo.

15

Para compuestos de fórmula II, los términos alquilo y alcoxi incluyen cadenas lineales y ramificadas. Por ejemplo, los radicales alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y t-butilo. Halógeno incluye bromo, cloro, flúor y yodo.

20

Los compuestos preferidos de fórmula (II) presentan el anillo de pirano está en la configuración absoluta de L-sorbopiranososa. Los compuestos particularmente preferidos de fórmula (II) presentan el anillo de pirano en la configuración absoluta de L-sorbopiranososa, R_6 y R_7 son cada uno hidrógeno, R_8 y R_9 son cada uno metilo; R_{10} es metiltiocarbonato ($CH_3SC(O)O$) y R_{11} es halógeno; o R_{10} y R_{11} son ambos halógeno; o R_{10} es hidroxilo y R_{11} es halógeno. Los halógenos particularmente preferidos incluyen bromo, cloro y yodo.

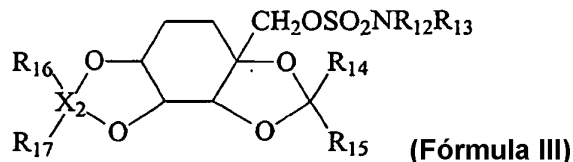
25

Ejemplos específicos de compuestos de fórmula (II) son: (1) sulfamato de 5-desoxi-5-yodo-2,3-O-(1-metiletiliden)-4-[metil-tiocarbonil]- α -L-sorbopiranososa, (es decir, en el que el compuesto está en la configuración absoluta de L-sorbopiranososa, R_6 y R_7 son hidrógeno, R_8 y R_9 son metilo, R_{10} es $CH_3SC(O)O$ y R_{11} es yodo); (2) sulfamato de 4,5-dibromo-4,5-didesoxi-2,3-O-(1-metiletiliden)- α -L-sorbopiranososa, (es decir, en el que el compuesto está en la configuración absoluta de L-sorbopiranososa, R_6 y R_7 son hidrógeno, R_8 y R_9 son metilo, R_{10} y R_{11} son bromo); y (3) sulfamato de 5-cloro-5-desoxi-2,3-O-(1-metiletiliden)- α -L-sorbopiranososa, (es decir, en el que el compuesto está en la configuración

30

absoluta de L-sorbopiranos, R_6 y R_7 son hidrógeno, R_8 y R_9 son metilo, R_{10} es hidroxilo y R^{11} es cloro).

Otro compuesto útil en la práctica de la invención se describe en la fórmula III:



5

en la que R_{12} y R_{13} son iguales o diferentes y se seleccionan de cualquiera de hidrógeno, alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 - C_7), alilo o bencilo. En una forma de realización, R_{12} y R_{13} son cada uno hidrógeno. R_{14} y R_{15} son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno o alquilo inferior.

10

X_2 puede seleccionarse de entre carbono (C) o azufre (S), con la condición de que cuando X_2 es carbono, R_{16} y R_{17} son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno o alquilo inferior, mientras que cuando X_2 es azufre, uno de R_{16} y R_{17} es oxígeno y el otro es un par de electrones solitario o tanto R_{16} como R_{17} son oxígeno.

15

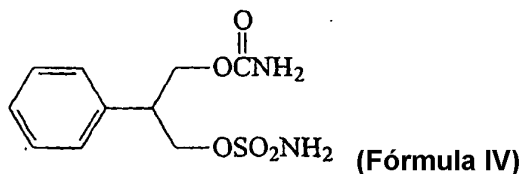
Para los compuestos de fórmula III, el término alquilo incluye cadenas lineales y ramificadas. Por ejemplo, los radicales alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y t-butilo.

20

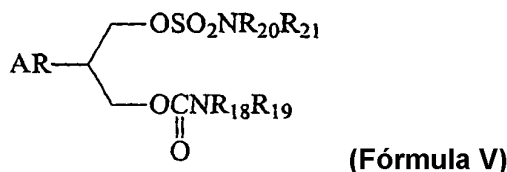
Los compuestos particularmente preferidos de fórmula III son: (1) sulfamato de (1R,2R,3S,4S)-(1,2:3,4-di-O-metiletilidenciclohexan-1,2,3,4-tetraol-r-il)metilo, (es decir, en el que R_{12} y R_{13} son hidrógeno, R_{14} , R_{15} , R_{16} y R_{17} son metilo y X_2 es carbono); (2) sulfamato de (1R,2S,3S,4S)-(3,4-O-metiletiliden-1,2-O-sulfonil-ciclohexan-1,2,3,4-tetraol-4-il)metilo, (es decir, en el que R_{12} y R_{13} son hidrógeno, R_{14} y R_{15} son metilo, R_{16} es oxígeno y R_{17} es un par de electrones y X_2 es azufre); y (3) sulfamato de (1R,2S,3S,4S)-(3,4-O-metiletiliden-1,2-O-sulfonil-ciclohexan-1,2,3,4-tetraol-4-il)metilo, (es decir, en el que R_{12} y R_{13} son hidrógeno, R_{14} y R_{15} son metilo, R_{16} y R_{17} son ambos oxígeno y X_2 es azufre).

25

Otro compuesto útil en la invención objeto es

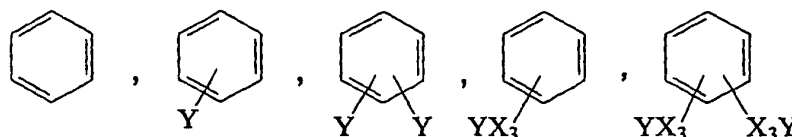


Otros compuestos útiles en la práctica de la invención incluyen aquellos de fórmula V



5

en la que, AR está representado por las siguientes fórmulas:



10

Y se selecciona de entre el grupo constituido por halógenos tales como F, Cl, Br e I, o grupos trifluorometilo y alquilo que contienen de 1 a 3 átomos de carbono cuando Y solo está unido al anillo de benceno; cuando X₃, que puede ser S u O, está presente, Y se selecciona de entre el grupo constituido por grupos trifluorometilo y alquilo que contienen de 1 a 3 átomos de carbono. R₁₈, R₁₉, R₂₀ y R₂₁, pueden ser idénticos o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, grupos alquilo lineales o ramificados que contienen de 1 a 16 átomos de carbono, grupos alquilo cíclicos que contienen de 3 a 16 átomos de carbono y grupos arilo que contienen de 6 a 8 átomos de carbono, y NR₁₈R₁₉ y NR₂₀R₂₁, idénticos o diferentes, pueden formar cada uno un compuesto cíclico alifático de 3 a 7 miembros junto con otro átomo de nitrógeno o átomo de oxígeno.

15

20

Las composiciones útiles en la práctica de esta invención comprenden uno o más de los compuestos de fórmulas I-V mezclados con un vehículo farmacéutico. Las composiciones pueden prepararse según técnicas de combinación farmacéuticas convencionales. Por tanto, el vehículo puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración, por ejemplo, inyección, oral, a través de supositorios, tópica o parenteral.

25

En la preparación de las composiciones en forma farmacéutica oral, puede utilizarse cualesquiera de los medios farmacéuticos habituales. Por tanto, para preparaciones orales líquidas, tales como por ejemplo, suspensiones, elixires y

disoluciones, los aditivos y vehículos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos, los aditivos y vehículos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de
5 granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse con azúcar o recubrirse con un recubrimiento entérico mediante técnicas convencionales.
10 Pueden prepararse supositorios, en cuyo caso puede utilizarse manteca de cacao como el vehículo.

Para productos parenterales, el vehículo comprenderá habitualmente agua estéril, aunque pueden incluirse otros componentes, por ejemplo, para fines tales como ayudar en la solubilidad o para conservación. También pueden prepararse suspensiones inyectables
15 en cuyo caso pueden utilizarse vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares.

Otras composiciones útiles en la práctica de la invención objeto incluyen ungüentos, productos cosméticos, pomadas y similares. Tales composiciones pueden aplicarse por vía tópica a un sitio o incorporarse en artículos de fabricación incluyendo,
20 pero sin limitarse a, vendajes, tiras adhesivas para la cubierta de heridas (por ejemplo, tiras adhesivas de la marca BANDAID) o parches transdérmicos. Pueden emulsionarse vehículos tales como manteca de cacao, polietilenglicoles viscosos, aceites hidrogenados y mezclas de este tipo si se desea.

Los compuestos de la invención objeto también pueden incorporarse en productos cosméticos. Se describen sustancias y materiales adicionales adecuados como vehículos
25 para los compuestos de fórmulas I-V en el International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, 8ª edición (The Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association (CTFA), 2000), que se incorpora como referencia a la presente memoria en su totalidad.

Cuando las composiciones farmacéuticas son aerosoles, los principios activos
30 pueden envasarse en envases para aerosol presurizados con un propelente, por ejemplo, dióxido de carbono, nitrógeno, propano, etc. con los coadyuvantes habituales tales como codisolventes, agentes humectantes, etc.

Según la invención, las composiciones farmacéuticas comprenden, como

componente inactivo, una cantidad eficaz de uno o más componente(s) farmacéuticamente(s) aceptable(s) no tóxico(s). Los ejemplos de tales componentes para su utilización en las composiciones incluyen etanol, dimetilsulfóxido, glicerol, sílice, alúmina, almidón, carbonato de calcio, talco, harina y diluyentes y vehículos no tóxicos equivalentes.

Las composiciones farmacéuticas en la presente memoria contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, inyección de polvo, cucharadita, supositorio y vendaje, desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 400 mg del principio activo. En una forma de realización preferida, las composiciones comprenden de aproximadamente 10 mg a 200 mg por unidad de dosificación. En una forma de realización incluso más preferida, las composiciones contienen comprenden de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 100 mg de principio activo. En otra forma de realización, las composiciones comprenden aproximadamente 25 mg de principio activo por dosis unitaria.

El topiramato está disponible actualmente para la administración oral en comprimidos redondos que contienen 25 mg, 100 mg o 200 mg de agente activo. Los comprimidos contienen los siguientes componente inactivos: lactosa hidratada, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, estearato de magnesio, agua purificada, cera de carnauba, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol, óxido de hierro sintético y polisorbato 80.

Debe apreciarse que los ejemplos y las formas de realización descritos en la presente memoria se proporcionan únicamente a título ilustrativo.

Ejemplo 1 (Referencia) - Efectos del topiramato sobre la impulsividad y las funciones cognitivas

No existe ningún informe sobre la utilización de topiramato en SPW para ninguna conducta. Se evaluaron mediciones de atención, concentración e impulsividad mediante las tareas de retardo y vigilancia del sistema de diagnóstico de Gordon (GDS; Gordon, M.; McClure, F.D.; y Aylward, G.P. (1996) *Gordon Diagnostic System, Interpretive Guide* (tercera edición); Dewitt, N.Y.: Gordon Systems, Inc.), un evaluador mecanizado de funciones cognitivas, incluyendo atención y concentración. El GDS se desarrolló originalmente, y se utilizó más comúnmente, para medir aspectos del trastorno por déficit

de atención con hiperactividad (TDAH) (denominado previamente trastorno por déficit de atención). Una de los componentes importantes de la prueba de vigilancia es la capacidad de un individuo de presentar una atención sostenida, y la tarea de retardo en parte mide la capacidad del sujeto de concentrarse y centrarse en apretar un botón a intervalos de tiempo apropiados y retardar respuestas conductuales impulsivas.

La tarea de retardo requiere que el sujeto se inhiba de responder (presionar un botón y entonces abstenerse de presionar el botón de nuevo durante por lo menos 6 segundos) con el fin de sumar puntos. La tarea de retardo mide la capacidad del sujeto de suprimir y retardar respuestas conductuales impulsivas. Aunque centrarse y mantener la atención habitualmente facilitan la actuación de la tarea de retardo, la tarea de retardo hace uso de manera máxima de la capacidad de un sujeto de inhibir respuestas impulsivas. La razón de eficacia (EF) total de la tarea de retardo se considera el mejor indicador (la puntuación oscila desde 0 hasta 1) del nivel de impulsividad, indicando que cuanto más baja es la puntuación (tal como inferior a 0,5) mayor es la impulsividad y el autocontrol escaso. La tarea de vigilancia mide la capacidad del sujeto de centrar su atención en una tarea y de mantener esta atención durante un periodo de tiempo sin refuerzo. Las respuestas correctas (CR) de la tarea de vigilancia miden el nivel de estado de alerta y es una medida de los procesos de atención del sujeto.

JAS-002 (paciente número 2) presentó una razón de eficacia (ER) total inicial de 0,02, aproximadamente 8 desviaciones estándar por debajo del intervalo normal y muy por debajo del primer percentil con respecto a la tarea de retardo. Esto disminuye marcadamente dentro del intervalo de una actuación "anómala" tal como se menciona en el manual de puntuación de calificación proporcionado por el fabricante del GDS. En la visita 4, aproximadamente 1 mes tras iniciar el tratamiento con la medicación (a una dosis de 100 mg/día), JAS-002 mostró una mejora drástica en ER (un valor de 0,98), bastante dentro del intervalo normal de actuación. A los 2 meses (a una dosis de 175 mg/día), JAS-002 continuó con mejoras en ER (un valor de 0,85), dentro del intervalo normal de actuación. La atención tal como se evaluó por la tarea de vigilancia para JAS-002 no mostró esencialmente ningún cambio para CR desde 39 en el nivel inicial hasta 38 (a una dosis de 175 mg/día) a los 2 meses.

Para la paciente número 1 (MJG-001), se ha observado una mejora significativa. En el nivel inicial, la ER de MJG-001 para la tarea de retardo estaba en un valor de 0,06 (aproximadamente 7 desviaciones estándar por debajo de la ER promedio) demostrando

un grave deterioro de la impulsividad. Sin embargo, en la segunda sesión de pruebas, MJG-001 mostró una mejora moderada con una ER de tarea de retardo de 0,24. En la visita 5, aproximadamente 1,5 meses tras iniciar el tratamiento con la medicación (a una dosis de 75 mg/día), MJG-001 mostró una mejora sustancial con un valor de ER de 0,46 y dos semanas después (a una dosis de 125 mg/día) tuvo un valor de ER de 0,70. A los 2 meses tras iniciar el tratamiento con la medicación (a una dosis de 150 mg/día), MJG-001 mostró una mejora sustancial con un valor de ER de 0,50. La tarea de vigilancia para MJG-001 mostró cierta variabilidad ascendente y descendente durante el estudio y, tras aproximadamente 2 meses, mostró una disminución leve de CR de desde 43 hasta 41 (a una dosis de 150 mg/día).

El paciente número 3 (GFV-003) también ha mostrado un déficit grave de la impulsividad y el centrarse; la ER inicial era de 0,02 (un valor 8 desviaciones estándar por debajo del intervalo normal). En la visita 1, tras una semana a una dosis baja de topiramato (25 mg/día), GFV-003 había mejorado hasta una ER de 0,09 y en la semana 4 (a una dosis de 100 mg/día) hasta una ER de 0,19, y a los 2 meses (a una dosis de 200 mg/día) la ER estaba en 0,10. La tarea de vigilancia para GFV-003 mostró una variabilidad con el topiramato y al final de los dos meses se mantuvo esencialmente sin cambios con una CR que disminuyó desde 16 en el nivel inicial hasta 15 a los 2 meses.

La paciente n.º 4 (MCK-004) también mostró una actuación anómala en la tarea de retardo (ER de 0,35). En el plazo de 1 semana con topiramato a dosis baja (25 mg/día) MCK-004 había mejorado hasta una ER de 0,51, a la 2ª semana con topiramato a 50 mg/día, la ER era de 0,76, y continuó la mejora en la 3ª semana con 75 mg/día con una ER de 0,65 y a los dos meses a una dosis de 150 mg/día, su ER continuó mejorando hasta 0,64. La tarea de vigilancia para MCK-004 muestra una disminución leve desde la CR inicial de 38 hasta 34 (en la 8ª semana con 150 mg/día).

Por tanto, la utilización de topiramato para la impulsividad, sin efectos negativos sobre la atención y concentración, es tanto novedosa como clínicamente aplicable. Los trastornos con impulsividad y déficits en la atención y concentración son difíciles de tratar para tanto el paciente como su cuidador, especialmente en casos de demencia. La impulsividad y falta de concentración pueden perjudicar gravemente el funcionamiento diario en todos los grupos de edad afectados por estos trastornos. No existe ningún informe en la bibliografía sobre la utilización específica de topiramato para tratar la impulsividad y/o los déficits en la atención y concentración.

Ejemplo 2- Efecto de topiramato sobre el rascado patológico de la piel (PSP, *pathologic skin picking*)

No existe ningún informe sobre la utilización de topiramato en SPW para ninguna conducta. El paciente n.º 3 (GFV-003) también presenta rascado patológico de la piel (PSP) además de conducta de búsqueda de alimento. El paciente n.º 3 presenta una lesión grande crónica en la parte inferior de su brazo izquierdo. En el plazo de una semana de topiramato (25 mg/día), había disminuido el rascado de la piel y mostraba cicatrización de esta lesión en su brazo izquierdo. En la 4ª semana con topiramato (a 100 mg/día), la lesión en la parte inferior de su brazo izquierdo había cicatrizado por completo. La progresión de la cicatrización de la herida se facilita en las figuras 9A-D y 12A-B.

La paciente n.º 1 (MJG-001) presenta rascado patológico de la piel (PSP) además de conducta de búsqueda de alimento. De manera inesperada y casual, se observó que diversas lesiones grandes (en donde se rasca la piel) en su brazo derecho, piernas, y labios desaparecían rápidamente (en el plazo de 5 días) tras haberse iniciado el tratamiento con topiramato a 25 mg/día. Además, la paciente ha continuado mejorando en cuanto a la desaparición en la piel. Por ejemplo, una lesión grande en su brazo derecho cicatrizó por completo tras aproximadamente 2 meses con topiramato (a una dosis de 125 mg/día). La paciente vive en un hogar comunitario y los trabajadores del mismo, así como su madre, han comentado que su rascado de la piel/piel en general ha mejorado. La progresión de la cicatrización de heridas se facilita en las figuras 10A-C y 11A-B.

La utilización de topiramato para PSP y trastornos relacionados también es novedosa y clínicamente aplicable. No existe ningún tratamiento farmacológico aprobado por la FDA para el rascado patológico de la piel (denominado también excoriación neurótica, rascado repetitivo de la piel, rascado compulsivo de la piel y dermatilomanía) y posibles trastornos de espectro obsesivo-compulsivo relacionados (es decir, automutilación repetitiva (RSM), oncofagia, rinotilexomanía, tricotilomanía) (Goldsmith, T.D.; Shapira, N.A.; Phillabios, K.A.; *et al.*, "Obsessive compulsive spectrum disorders"; en: Swinson, R.P.; Antony, M.M.; Rachman, S.; Richter, M.A. (Eds)., *Obsessive-Compulsive Disorder: Theory, Research, and Treatment* , Guilford Publications, Nueva York, págs. 397-425 (1998)).

Ejemplo 3 - Efectos de topiramato sobre pacientes con síndrome de Prader-Willi

En un estudio de dosis flexible (máximo 350 mg/día), abierto, de 8 semanas para evaluar la eficacia y seguridad de topiramato en adultos con SPW, se realizaron evaluaciones semanales que incluían escalas para conducta estereotípica (lista de comprobación de estereotipia, lista de comprobación Y-BOCS), conducta aberrante (escala de conducta aberrante {ABS}, escala de gravedad de síntomas, lista de comprobación de autolesión y autorrestricción) y funciones cognitivas (diagnóstico de Gordon, prueba oral controlada de asociación de palabras, prueba semántica de aptitud verbal). También se realizaron medidas de seguridad de los sujetos (por ejemplo, monitorización de la tensión arterial). Se evaluó el apetito durante una hora en cuatro puntos de tiempo durante el ensayo. Se midió por observación del investigador el sujeto con libre acceso a alimentos bajos en calorías y una escala analógica visual antes y después de la observación.

Ocho sujetos (de 19-36 años de edad; 4 hombres y 4 mujeres) conformaron el ensayo y seis han completado el régimen de tratamiento. Se observó una pérdida de peso media de 0,3 libras durante el transcurso del estudio. Las pruebas de apetito muestran un aumento medio de 255,8 calorías/hora; sin embargo, también se observó una reducción drástica en la conducta autolesiva (por ejemplo, rascado de la piel). Cinco sujetos han continuado un tratamiento a largo plazo con topiramato durante al menos 6 meses (media de $8,2 \pm 1,5$ meses) y, en estos sujetos, se produjo una pérdida de peso media de $4,9 \text{ lb} \pm 4,0 \text{ lb}$. Las evaluaciones de la conducta han mostrado una reducción en conductas aberrantes (tales como irritabilidad e incumplimiento [ABS media en el nivel inicial de $8,5 \pm 7,2$ y ABS media en la semana 8 de $5,3 \pm 5,1$, $*Z = -2,0$, $df = 1$, $P = 0,042$ {prueba de rangos con signo de Wilcoxon}]) y autolesión en los cuatro sujetos que mostraban estas conductas. También se observó la cicatrización de lesiones de la piel. Se ha demostrado que la administración abierta de topiramato mejora la conducta y disminuye la autolesión en sujetos con SPW. Las duraciones de tratamiento más prolongadas parecen dar como resultado una disminución de peso constante.

Ejemplo 4 - Efectos de topiramato sobre el síndrome de Prader-Willi

Se realizó el estudio anterior para evaluar los efectos de topiramato sobre SPW. Todos los sujetos proporcionaron su consentimiento informado por escrito para el tratamiento con topiramato y tenían entre 18 y 65 años de edad. Los criterios para la exclusión incluyeron: tendencia suicida o tendencia homicida clínicamente significativa; diagnóstico según DSM-IV de abuso o dependencia de sustancias actual o reciente (en el plazo de 6 meses desde el inicio del tratamiento con topiramato); una enfermedad clínicamente inestable que pudiera interferir con el tratamiento o la evaluación de SPW; tratamiento con cualquier fármaco que pudiera interactuar adversamente con topiramato; e historia personal o familiar de nefrolitiasis. No se incluyeron mujeres en edad fértil que no estaban tomando medidas anticonceptivas adecuadas. Las medidas de selección incluyeron un examen físico, antecedentes psiquiátricos, historia de medicamentos, extracción de sangre para evaluación de laboratorio (CBC, SMA-12, análisis de orina y un B-hCG para mujeres en edad fértil), y la entrevista clínica estructurada para DSM-IV, edición para el paciente (SCID-P). Se realizaron evaluaciones semanales de pérdida de peso, funciones del participante y medidas de seguridad incluyendo tensión arterial y pulso por los investigadores en cada visita. Los participantes son residentes de hogares comunitarios administrados por la Association of Retarded Citizens, Alachua County, Florida (ARC). Se monitorizan estos hogares, permitiendo de ese modo el registro de manifestaciones psiquiátricas y conductuales de los participantes así como su tratamiento con medicamentos. Los participantes comenzaron la farmacoterapia con topiramato a 25 mg de fármaco administrados por la noche durante 7 días. Tras 14 días, pudo aumentarse su dosis diaria en incrementos de hasta 50 mg/semana durante las siguientes 6 semanas.

Caso 1: la Sra. A. es una mujer de 19 años de edad que a través de pruebas de metilación de ADN resultó positiva para SPW y se demostró que presentaba una deleción cromosómica a través de análisis FISH y de polimorfismo de ADN. La Sra. A. presenta una historia de acumulación compulsiva y rascado de la piel grave que data de su niñez. Los medicamentos psiquiátricos concomitantes actuales incluyen fluoxetina 60 mg/día y naltrexona 50 mg/día. La intervención psiquiátrica se remonta a 1992 cuando el sujeto comenzó la terapia con clomipramina y fenfluramina, ambos de los cuales no tuvieron éxito en el tratamiento de su conducta y problema de peso.

Los efectos secundarios iniciales (de topiramato) experimentados incluían sedación leve, dificultades para el hallazgo de palabras y dolor de la parte inferior de la espalda no relacionado que se resolvió en la semana 8. El peso de la Sra. A permaneció estable con un nivel inicial de 129,5 lb y un peso de 128,5 lb en la semana 8. La Sra. A presentaba una lesión primaria de larga duración en su antebrazo derecho que medía aproximadamente 4 cm por 1 cm y estaba ulcerada en el nivel inicial. Experimentó una reducción en el rascado de la piel con una mejora de las lesiones en su cara, brazo y piernas observada en la semana 4 (75 mg/día). Para seguir mejor la mejora en su piel, se comenzó un registro fotográfico de la lesión de la Sra. A en su antebrazo, que demostró la cicatrización de esta lesión en la semana 8 de topiramato (150 mg/día). Ver las figuras 10A-C y 11A-B.

Caso 2: el Sr. B. es un hombre de 29 años de edad que se confirmó que presentaba una deleción cromosómica tal como se describió anteriormente. Presenta una historia de búsqueda de alimento y rascado de la piel grave que data de su niñez. El Sr. B no presenta una historia de toma de medicamentos psicotrópicos y había rehusado una recomendación previa de toma de fluoxetina. Se observó la cicatrización inicial de su lesión primaria (una lesión ulcerada de 1,5 cm de diámetro redonda) en el plazo de una semana desde el inicio del tratamiento con topiramato (25 mg/día), punto en el que se iniciaron los registros fotográficos. El Sr. B también experimentó cierto aumento de irritabilidad cuando se inicio el tratamiento con topiramato. La irritabilidad volvió al nivel inicial en la semana 8. El Sr. B también experimentó una disminución en su peso desde 180,0 lb en el nivel inicial hasta 176,8 lb en la semana 8. En la semana 8 de topiramato (200 mg/día), el Sr. B. había experimentado remisión de su conducta autolesiva (CAL) con la resultante cicatrización y completa falta de ulceración de su lesión primaria (figuras 9A-D y 12A-B).

Caso 3: la Sra. C. es una mujer de 32 años de edad que se confirmó que presentaba una deleción cromosómica. Los medicamentos psicotrópicos concomitantes incluyen fluoxetina 20 mg/día. Presenta una historia de búsqueda de alimento y rascado de la piel que data de su niñez. Debido a su aplicación, la Sra. C. se rasca en múltiples lugares ocultos (por ejemplo, su tórax, pechos y la parte superior de sus piernas). Debido a su discreción con respecto a su CAL, los miembros del personal de su hogar comunitario realizan diariamente inspecciones de cuerpo entero. Como resultado de experiencias previas con la Sra. A y el Sr. B, se iniciaron los registros fotográficos de sus lesiones antes

del inicio del tratamiento con topiramato (figura 13).

Tras comenzar con topiramato, se observó una atenuación de la conducta CAL y el número de lesiones ulceradas (figura 14) en el plazo de 1 semana (25 mg/día) mediante las fotografías y en 2 semanas (50 mg/día) por el personal de su hogar comunitario. Los efectos secundarios incluyeron dificultad para el hallazgo de palabras, confusión leve, sedación y cierto hormigueo leve en su talón izquierdo. Todos los efectos secundarios se resolvieron en la semana 5. Con topiramato, la Sra. C experimentó un aumento de peso desde 150 lb en el nivel inicial hasta 154,5 lb en la semana 8. En la semana 8, la Sra. C. había continuado con la atenuación del rascado de la piel con una dosis de 175 mg/día (figuras 14 y 15). Durante su participación, la Sra. C. experimentó un periodo de tres semanas en el que estuvo sin ninguna CAL. Sin embargo, según se notifica como resultado de su rascado en diversas picaduras de insectos, aparecieron pequeñas lesiones ulceradas en su antebrazo y parte inferior de las piernas en las semanas 7 y 8.

Estos tres casos ilustran adicionalmente los efectos beneficiosos del fármaco antiepiléptico topiramato. El topiramato puede atenuar una conducta autolesiva en una población de pacientes en la que CAL es común y difícil de manejar y tratar. Los tres sujetos presentan historias de larga duración de autolesión, y dos sujetos (Sra. A. y C.) tuvieron intervenciones previas fallidas con medicación psicotrópica. Además, los tres sujetos con SPW eligieron continuar con topiramato tras el ensayo de 8 semanas (8 meses para la Sra. A., 7 meses para el Sr. B. y 4 meses para la Sra. C.) con una mejora continuada en la autolesión. Se observó la mejora en la autolesión tanto por los investigadores como en las evaluaciones corporales sistemáticas por el hogar comunitario en un sujeto (Sra. C.). Adicionalmente, aunque los individuos con SPW a menudo se rascan subrepticamente y se rascan incluso cuando describen que no tienen ganas, los tres sujetos notificaron una disminución de las ganas de rascarse mientras estaban con topiramato.

En cuanto a una medición objetiva de la impulsividad, también se siguieron los sujetos mediante la tarea de retardo del sistema de diagnóstico de Gordon informatizado (Gordon *et al.*, 1996). La tarea de retardo mide la capacidad de un sujeto de suprimir y retardar respuestas conductuales impulsivas (Gordon *et al.*, 1996). Los tres sujetos mostraron una mejora en la tarea de retardo mientras estaban con topiramato.

Ejemplo 5 - Efectos del topiramato sobre trastornos impulsivos en mamíferos

La dermatitis acral por lamido (DAL) canina, también conocida como granuloma por lamido, nódulo pruriginoso acral y neurodermatitis, es un trastorno de la piel autoinfligido común en perros en el que alopecia localizada y fibrosis e hiperplasia epidérmica están provocadas por lamidos, mordeduras y/o rasguños continuados de una o más zonas habitualmente próximas al carpo o corvejón. Cuando es grave, el lamido de las patas o flanco provoca un traumatismo local significativo y, en casos extremos, puede requerir cirugía y esteroides. Ocasionalmente, debe sacrificarse al animal debido a osteomielitis y ulceración crónica. La etiología de DAL es desconocida, aunque, comúnmente, se considera que es de origen psicogénico secundario a aburrimiento, soledad o encierro. También puede estar provocada por irritación local. Ciertas razas grandes parece que son más susceptibles, tal como pastores alemanes, labradores Retriever y gran daneses. El autolamido, el mordisqueo o el arañado repetitivo crea zonas de pérdida de pelo y la producción de lesiones que pueden oscilar en tamaño desde varios centímetros hasta la superficie completa de la extremidad. Esta conducta estereotípica impide que las lesiones cicatricen y puede provocar incomodidad, dolor y, en casos graves, puede resultar incapacitante.

Veinte perros se reclutarán del Veterinary Animal Teaching Hospital. Otras causas de lamido se descartarán examinando la historia clínica de los perros, aspecto de lesiones típicas e historia anterior de respuesta al tratamiento. Los perros deben presentar lamido crónico de 6 meses o más que haya provocado una(s) lesión/lesiones observable(s). Los motivos de exclusión del estudio incluyen: perros que reciben un tratamiento concurrente para DAL, perros que pesan <5 kg, perros que no se han castrado o esterilizado, nefrolitiasis y una enfermedad de confusión crónica o aguda significativa. Una vez que el veterinario que lo remite haya dado el consentimiento para la participación de los perros, se enviarán cartas que invitan a la participación en el estudio a los dueños de los candidatos apropiados. También se obtendrán documentos de consentimiento informado.

Se llevará a cabo un ensayo controlado con placebo doble ciego de una duración de 8 semanas (tratamiento de 6 semanas y disminución gradual de 2 semanas). La mitad de los perros reciben placebo. Los perros comenzarán a 2 mg/kg en una dosis dividida (1 mg/kg dos veces al día) durante las primeras dos semanas. La dosis se aumentará 2 mg/kg a la semana según se tolere durante las siguientes cuatro semanas. Por tanto, la

dosificación máxima no excederá de 10 mg/kg. Esta estrategia de dosificación se basa en la dosis objetivo para convulsiones, que es de 5 a 10 mg/kg en dosis divididas.

Se administrará el topiramato o placebo por medio de cápsulas de gelatina una vez al día (5 minutos antes de la alimentación). Se instruirá a los dueños para que eviten alimentar a los perros con ningún aditamento a su dieta regular. Además de la observancia de la rutina de los perros (por ejemplo, alimentos, ejercicio y adiestramiento), también se les pedirá a los dueños que mantengan las condiciones ambientales durante la duración del estudio.

Una cámara de vídeo registrará la conducta de los perros durante 1 hora cada semana durante las 6 semanas del ensayo. La conducta primaria de interés es el autolamido o el automordisqueo de la lesión granulomatosa. Se informatizará la medición del tiempo en el que los perros están ocupados en el lamido o el mordisqueo. El evaluador presionará la tecla designada cuando la lengua o los labios de los perros entren en contacto por primera vez con la lesión, y al término de una tanda continuo de lamido o mordisqueo cuando el perro levanta la cabeza de la lesión y transfiere su atención a otra cosa.

Además de la grabación en vídeo, los dueños valorarán la conducta de lamido de sus perros en una escala de 10 puntos, siendo 10 lo peor observado e indicando 0 una ausencia completa de un exceso de lamido (escala de gravedad de dermatitis acral por lamido). Los investigadores también valorarán la conducta de los perros usando una escala similar. Finalmente, se fotografiarán las lesiones semanalmente. Adicionalmente, en el nivel inicial, se realizará una lista de comprobación para fobias con los dueños y se revisará la lista cada semana usando escalas de impresión clínica global para valorar las fobias.

Un periodo de disminución gradual de 2 semanas seguirá al periodo de tratamiento de 6 semanas. Durante la semana 7, la medicación del estudio se reducirá en aproximadamente el 25% durante 3 días. En el día 4, la dosificación se reducirá en otro 25%. En el día 11, la dosis restante se reducirá de nuevo a la mitad y en el día 13, se detendrá toda la medicación del estudio. La última visita de los perros será el día 14 del periodo de disminución gradual.

Para cada una de las medidas de eficacia, se generará una lista de cada puntuación del paciente en cada semana del estudio durante el tratamiento. La evaluación de cambio en las mediciones de eficacia se llevará a cabo usando técnicas

convencionales de análisis de la varianza. Todas las pruebas estadísticas serán bilaterales si no se especifica lo contrario. Se establecerá que una prueba es significativa si $p < 0,05$. Se realizarán los análisis usando la población con “intención de tratar” que consiste en todos los perros aleatorizados en el ensayo que toman por lo menos una cápsula de la medicación del estudio y que presentaban por lo menos una evaluación tras el nivel inicial. La variable principal de eficacia será el número de conductas autolesivas observadas mediante la cámara de vídeo durante las visitas semanales. La duración de autolesión de un perro (en min/h) se mide en el nivel inicial y seis semanas tras el tratamiento. La puntuación de mejora es el porcentaje de reducción (en razón), es decir, mejora = (nivel inicial – tras el tratamiento)/nivel inicial.

Ejemplo 6 (Referencia)-Efectos del topiramato sobre la tricotilomanía

Se utilizó el topiramato como terapia complementaria en una mujer de 38 años de edad con una historia de 9 años de tricotilomanía. Recibía una combinación de dosis estable de fluvoxamina y clomipramina. Aunque la combinación de fluvoxamina/clomipramina fue terapéutica durante 3 años, 6 meses atrás la Sra. A experimentó un aumento en arrancarse cabello predominantemente en el lado izquierdo de la cabeza. Se han realizado registros fotográficos de la pérdida de cabello de la Sra. A. (figuras 15A-B) y se la ha evaluado psicométricamente para determinar el control del impulso. La Sra. A inició el tratamiento con una dosis de 25 mg de topiramato por la noche y se le aumentó la dosis gradualmente en incrementos de 25 mg a 150 mg por la noche. Los resultados preliminares sugieren que la adición de topiramato a esta terapia de combinación es eficaz para la tricotilomanía.

Antes de iniciarse el tratamiento con topiramato, los niveles sanguíneos de clomipramina eran tal como sigue: clomipramina = 354 ng/ml, DM clomipramina = 118 ng/ml y clomipramina + DM clomipramina = 472 ng/ml. Tras la adición de topiramato, la Sra. A notificó una disminución de las ganas de arrancarse el cabello que comenzó a una dosis relativamente baja (aproximadamente 50 mg/día). La Sra. A notificó una reducción significativa en las ganas de arrancarse el cabello a las 3 semanas tras la adición de topiramato y esta mejora se ha mantenido durante 14 semanas (figura 16). Aunque la paciente describió una disminución de las ganas de arrancarse el cabello, su nuevo crecimiento era mínimo. Las posteriores evaluaciones de laboratorio cuando la

paciente estaba con 150 mg de topiramato, 100 mg de clomipramina y 50 mg de fluvoxamina mostraron que aunque la razón de compuesto original con respecto a metabolito era la misma que antes del tratamiento con topiramato (0,69), ambas mediciones se elevaron: clomipramina = 514 ng/ml, DM clomipramina 181 ng/ml, clomipramina + DM clomipramina = 695 ng/ml.

Tras el éxito inicial con el aumento de topiramato, se está consiguiendo actualmente que la paciente deje la clomipramina y actualmente está con 25 mg/día desde 100 mg/día sin ningún aumento en las ganas de arrancarse el cabello. La Sra. A ha experimentado una pérdida de peso de aproximadamente 5 lb que notifica como un efecto secundario positivo. Otros posibles efectos secundarios de la administración de topiramato incluyen alteración de la atención y concentración y déficits cognitivos tales como dificultades para el hallazgo de palabras.

Se ha evaluado psicométricamente a la Sra. A para determinar estos efectos secundarios. Los resultados de la tarea de retardo del sistema de diagnóstico de Gordon, una medida utilizada ampliamente del control del impulso, han mostrado mejoras desde el nivel inicial (figura 17). Pruebas posteriores de capacidades para el hallazgo de palabras a través de la prueba oral controlada de asociación de palabras (COWAT) y la prueba semántica de aptitud verbal en categorías no han mostrado ningún cambio significativo desde el nivel inicial (figura 18).

La paciente continuó apreciando una reducción en el impulso de, así como en el tiempo empleado, arrancarse el cabello. También se ha observado un nuevo crecimiento de cabello en los sitios en los que se lo arrancó previamente. La paciente recibe actualmente 475 mg de topiramato (v.o. q.h.s.).

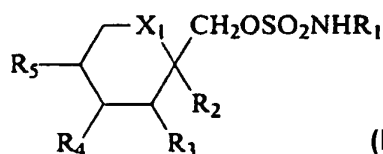
Ejemplo 7 - Efectos de topiramato sobre la tricotilomanía

También se ha tratado según la invención una mujer de 19 años de edad con una historia de tricotilomanía y rascado de la piel. Presentaba lesiones de la piel en sus manos y cara que eran el resultado del rascado de granos (cara) y de arrancarse vello en el dorso de sus manos. Se probaron previamente diversos medicamentos, de diversas clases, sin ninguna mejora (incluyendo mirtazapina, citalopram, gabapentina, paroxetina, nefazadona y sertralina). El inicio del tratamiento con topiramato provocó la resolución de su tricotilomanía, con un nuevo crecimiento notable de vello en el dorso de sus manos a

200 mg. v.o. q.h.s.) y provocó asimismo mejoras en las lesiones de la piel facial. Recibe en la actualidad monoterapia de topiramato a 300 mg q.d.

Reivindicaciones

1. Utilización de un agente anticonvulsivo para la preparación de un medicamento destinado a promover la cicatrización de heridas, en la que el agente anticonvulsivo es un compuesto seleccionado de entre las fórmulas



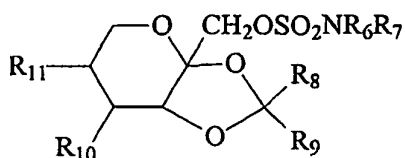
(Fórmula I)

en la que

X₁ es CH₂ u oxígeno;

R₁ es hidrógeno o alquilo; y

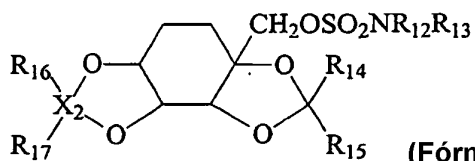
R₂, R₃, R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 3 carbonos, o R₂ y R₃ y/o R₄ y R₅ juntos son un grupo divalente de fórmula -O-CR₆R₇-O- en la que R₆ y R₇ son iguales o diferentes y son hidrógeno o alquilo de 1 a 3 carbonos, o se unen para formar un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo;



(Fórmula II)

en la que R₆, R₇, R₈ y R₉ son iguales o diferentes y son hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y

R₁₀ y R₁₁ son iguales o diferentes y son azido, halógeno, hidroxilo, sulfamoilo (H₂NSO₂O), alcoxi C₁₋₄, RSC(O)O, ROC(O)O o RC(O), en los que R es alquilo C₁₋₄;

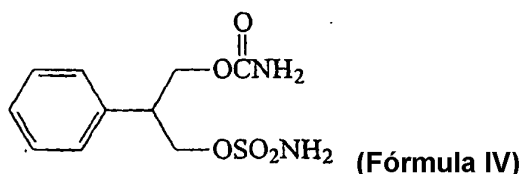


(Fórmula III)

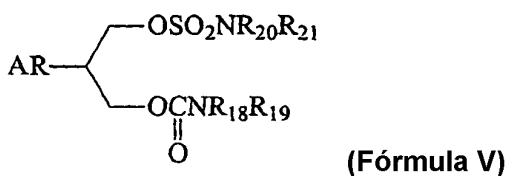
en la que R_{12} y R_{13} son iguales o diferentes y son hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alilo o bencilo;

R_{14} y R_{15} son iguales o diferentes y son hidrógeno o alquilo seleccionado de entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y t-butilo, y

5 o bien X_2 es C y R_{16} y R_{17} son iguales o diferentes y son hidrógeno o alquilo inferior, o bien X_2 es S, uno de R_{16} y R_{17} es oxígeno y el otro es un par de electrones solitario o tanto R_{16} como R_{17} son oxígeno,



y



10

en la que AR es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos, grupos trifluorometilo o alquilo C_{1-3} , o con uno o dos sustituyentes seleccionados de entre OCF_3 , SCF_3 , alcoxi C_{1-3} y alquiltio C_{1-3} ; y

15

R_{18} , R_{19} , R_{20} y R_{21} son iguales o diferentes y se seleccionan de entre alquilo C_{1-16} , alquilo cíclico C_{3-16} o arilo C_{6-8} , o $NR_{18}R_{19}$ y $NR_{20}R_{21}$, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno un compuesto cíclico alifático de 3 a 7 miembros junto con otro átomo de nitrógeno o átomo de oxígeno.

20

2. Utilización según la reivindicación 1, en la que el medicamento comprende un ungüento, pomada, aerosol, cosmético o bioadhesivo.

25

3. Utilización según la reivindicación 1 ó 2, en la que el medicamento es un componente de un vendaje, parche transdérmico, apósito para heridas, cosmético o bioadhesivo.

4. Utilización según la reivindicación 2, en la que el medicamento es un componente de un vendaje, una cubierta para heridas o un apósito para heridas.

5. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el agente debe administrarse en una cantidad de 0,1 a 400 mg.

5 6. Utilización según la reivindicación 5, en la que la cantidad es de 10 a 200 mg.

7. Utilización según la reivindicación 5, en la que la cantidad es de aproximadamente 25 mg.

10

- - -

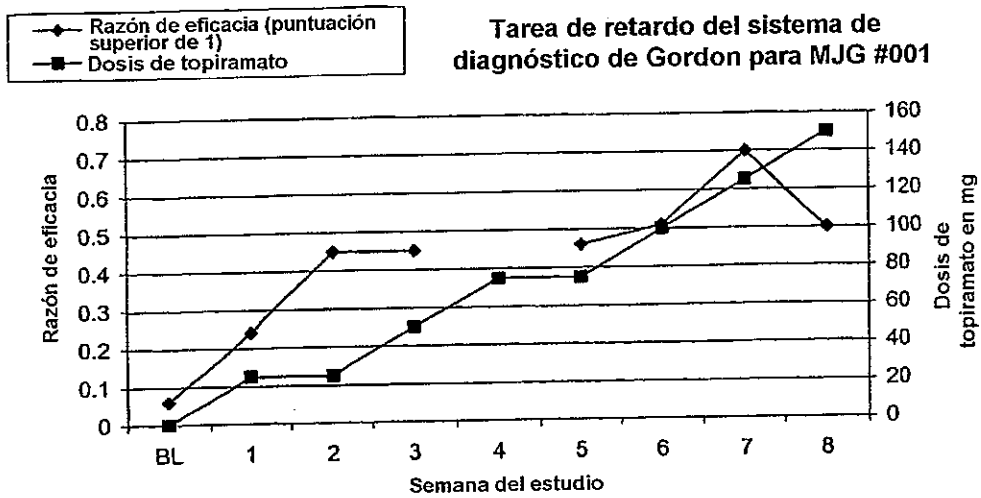


FIG. 1

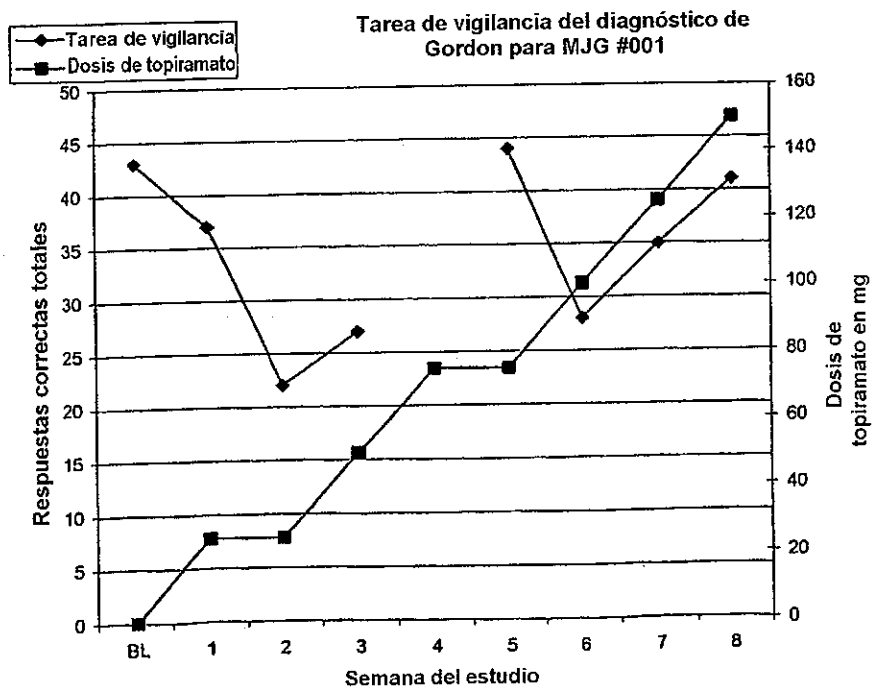


FIG. 2

◆ Razón de eficacia (puntuación superior de 1)
 ■ Dosis de topiramato

Tarea de retardo del sistema de diagnóstico de Gordon para JAS #002

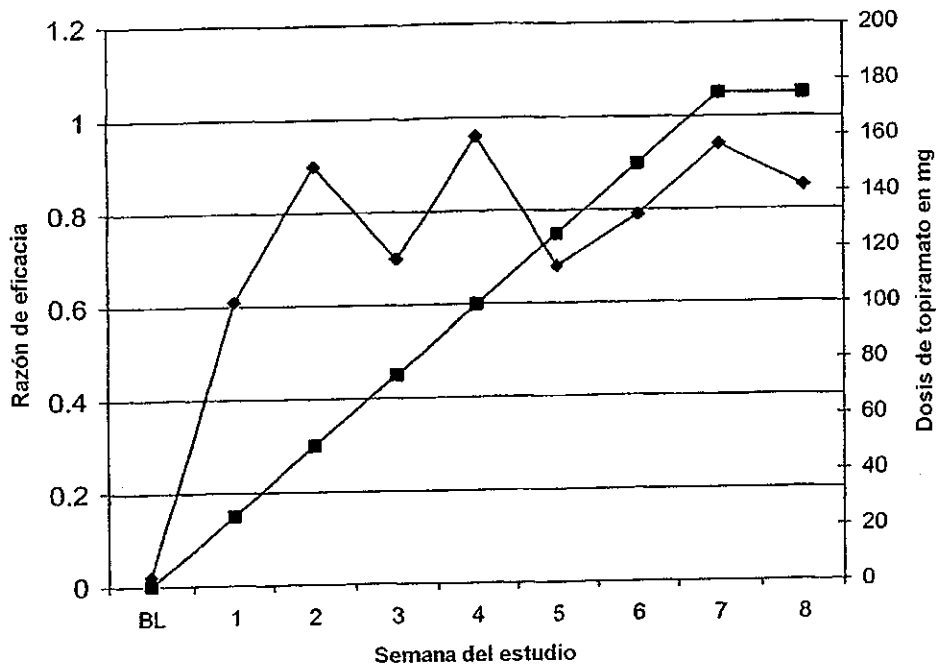


FIG. 3

◆ Respuestas correctas totales
 ■ Dosis de topiramato

Tarea de vigilancia del sistema de diagnóstico de Gordon para JAS #002

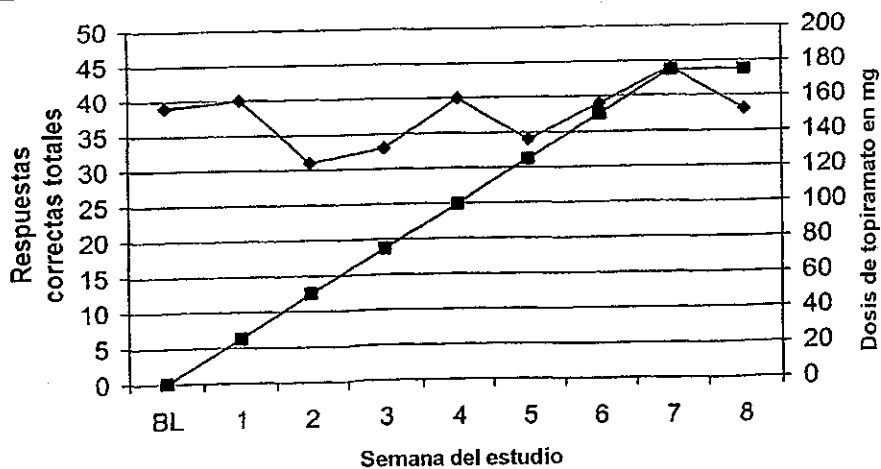


FIG. 4

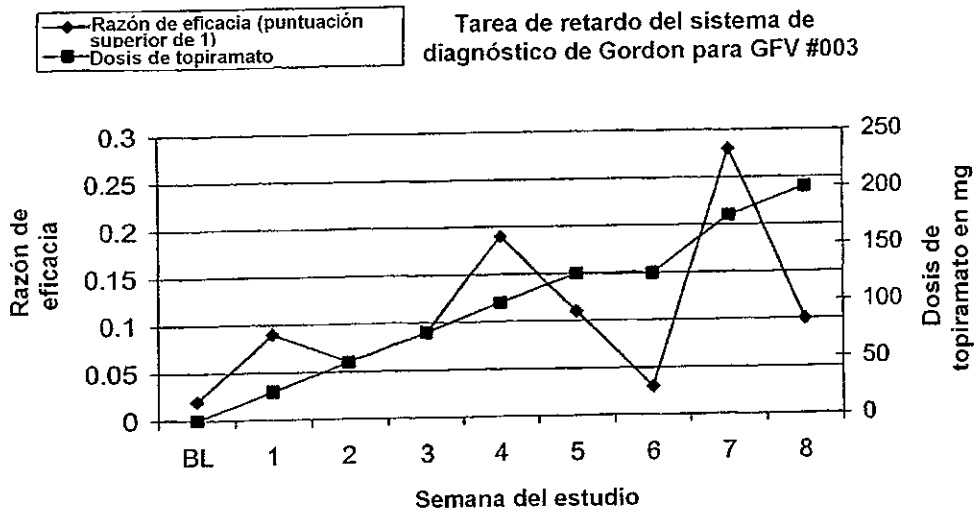


FIG. 5

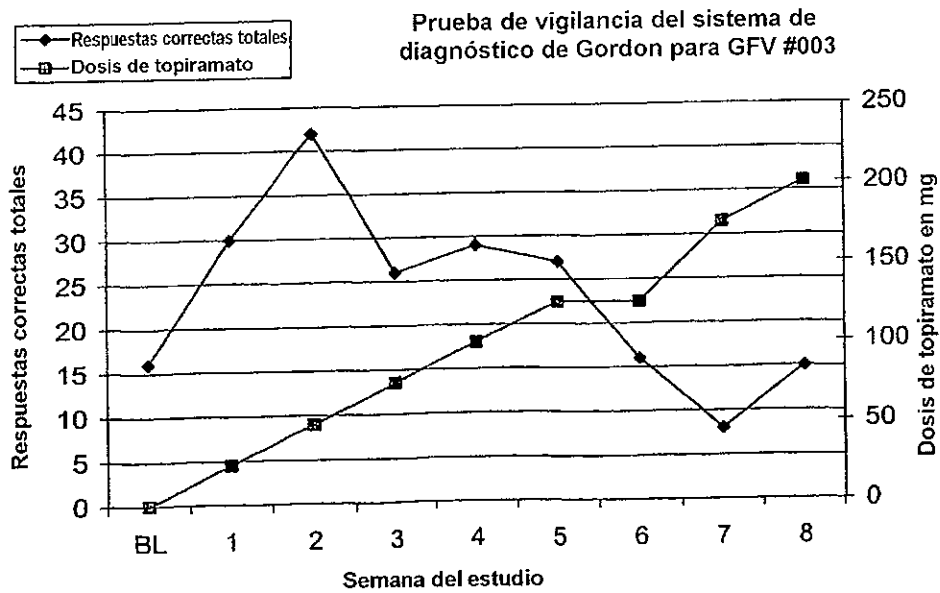


FIG. 6

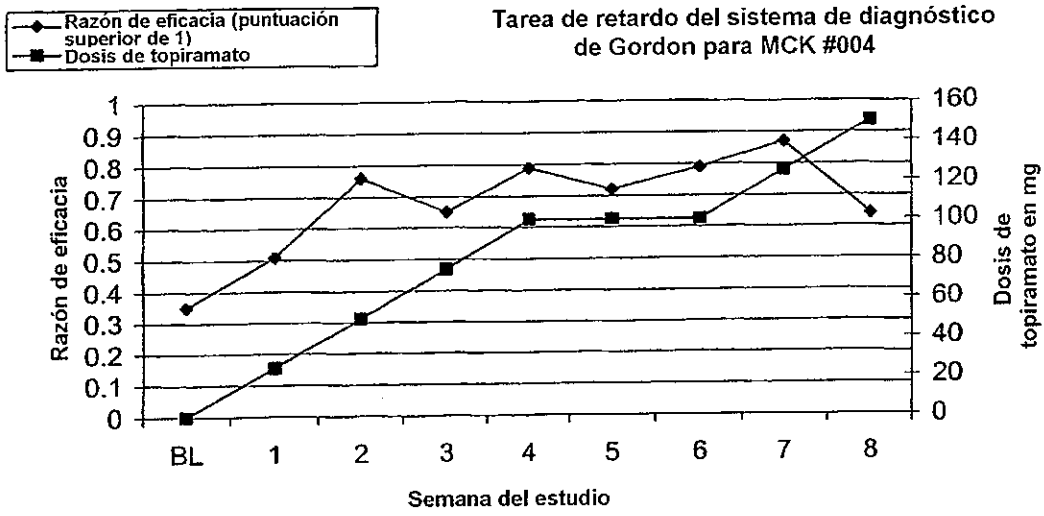


FIG. 7

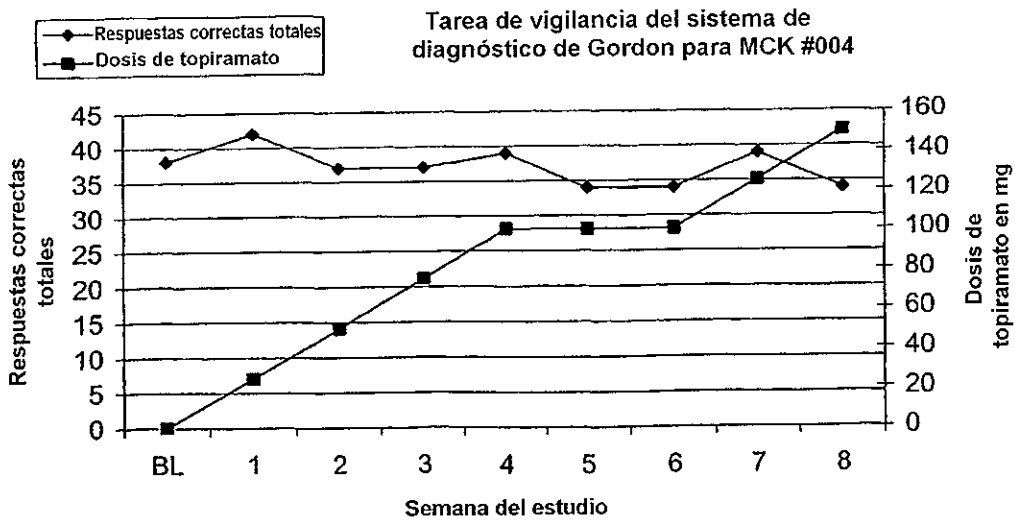


FIG. 8



FIG. 9A

GFV-003
30 de octubre de 2000
25 mg

Paciente que ya muestra cicatrización en la lesión en el brazo izquierdo debido a una disminución en el rascado de la piel con topiramato a dosis baja durante 1 semana. Esta lesión había estado húmeda y supurando 1 semana antes.



FIG. 9B

GFV-003
6 de noviembre de 2000
50 mg

El paciente continúa mostrando cicatrización en la lesión en el brazo izquierdo debido a una disminución en el rascado de la piel.

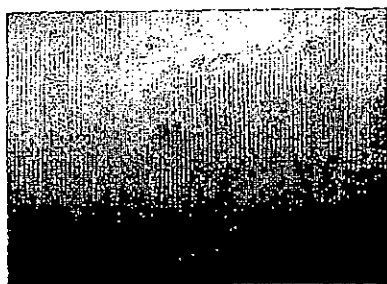


FIG. 9C

GFV-003
15 de noviembre de 2000
75 mg

Paciente que continúa mostrando cicatrización en la lesión en el brazo izquierdo debido a una disminución en el rascado de la piel con topiramato tal como muestra el primer plano de la lesión.



FIG. 9D

GFV-003
21 de noviembre de 2000
100 mg

Paciente con cicatrización completa de la lesión en el brazo izquierdo debido a una disminución en el rascado de la piel con topiramato.

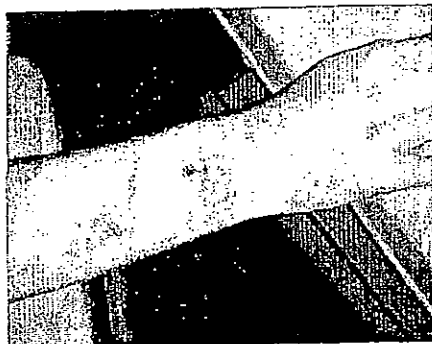


FIG. 10A

MJG-001
27 de octubre de 2000
75 mg
Lesión de la piel en el brazo derecho de la paciente que ha estado completamente abierta y húmeda aproximadamente 1 mes y medio antes muestra cicatrización con el disminución del rascado de la piel con topiramato



FIG. 10B

MJG-001
15 de noviembre de 2000
125 mg
La lesión de la paciente continúa cicatrizando con una disminución del rascado de la piel con topiramato.

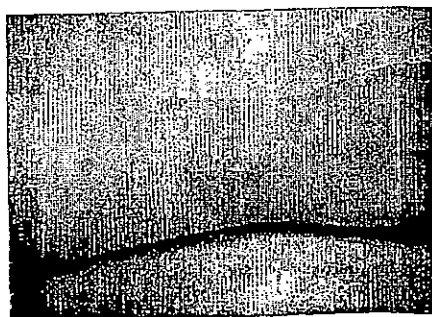


FIG. 10C

MJG-001
20 de noviembre de 2000
125 mg
La lesión de la paciente está mostrando cicatrización significativa con una disminución del rascado de la piel con topiramato durante aproximadamente 2 meses.

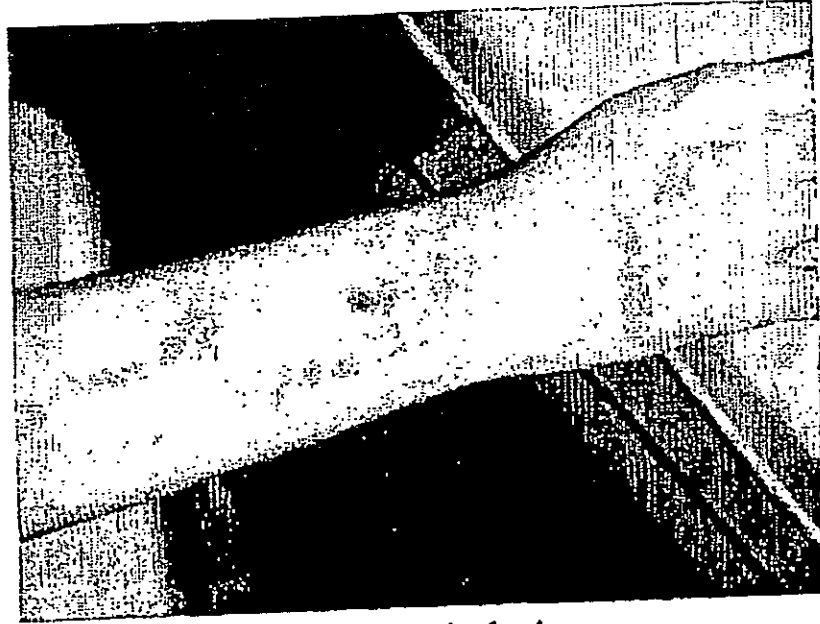


FIG. 11A

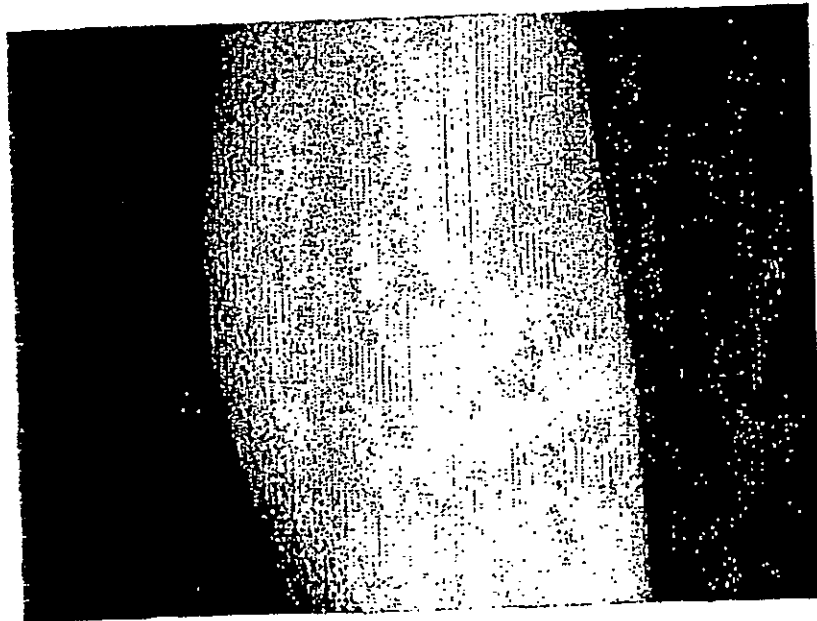


FIG. 11B



FIG. 12A

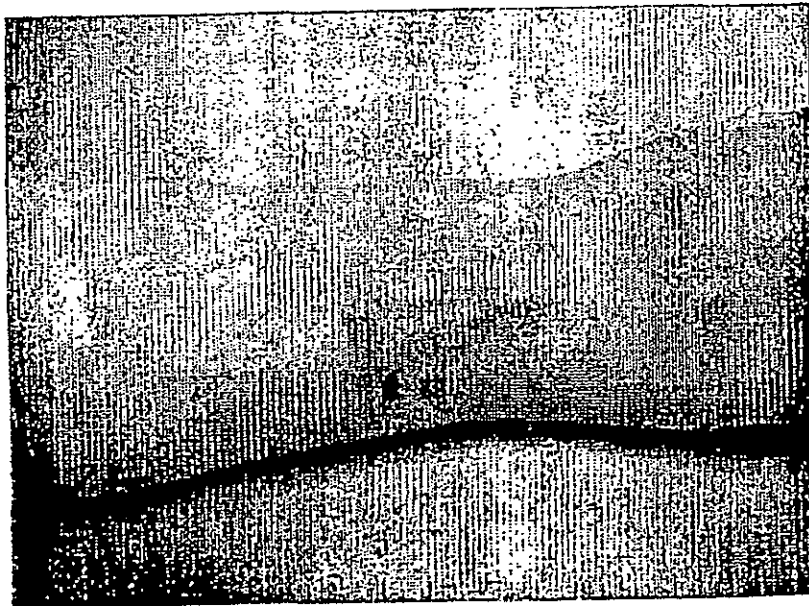


FIG. 12B

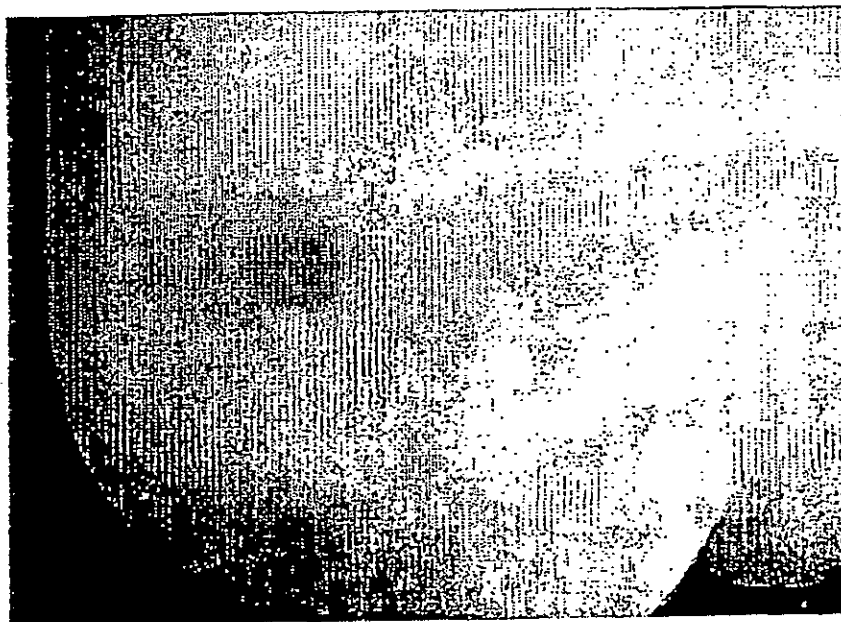


FIG. 13A

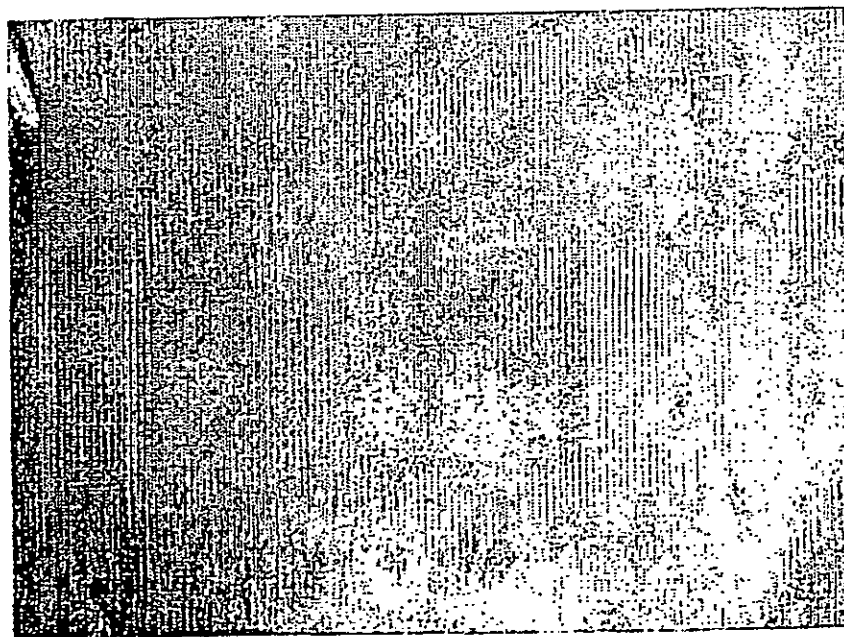
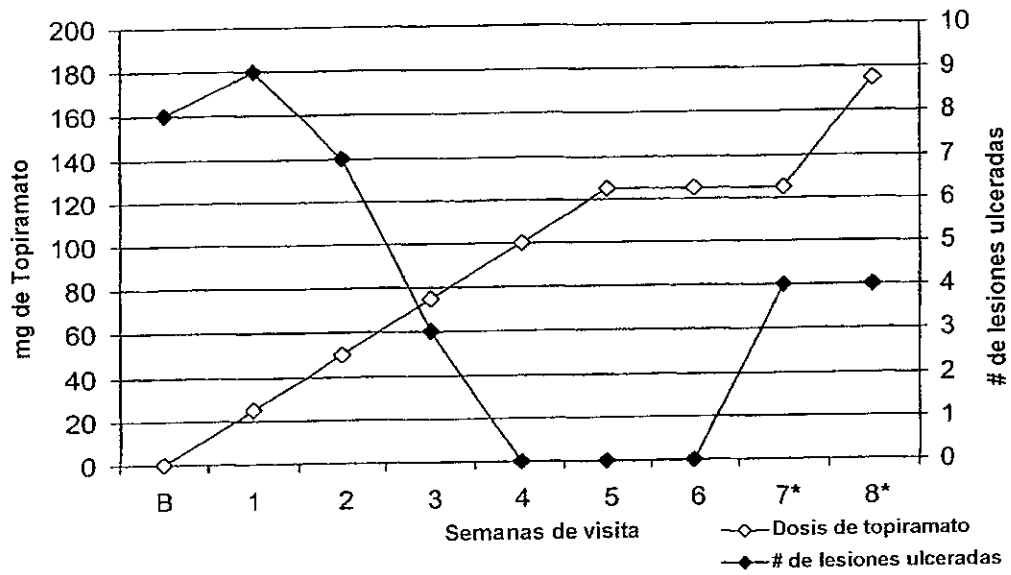


FIG. 13B



*lesiones más pequeñas que las anteriores y parece que resultaron tras picaduras de insectos

FIG. 14



FIG. 15A

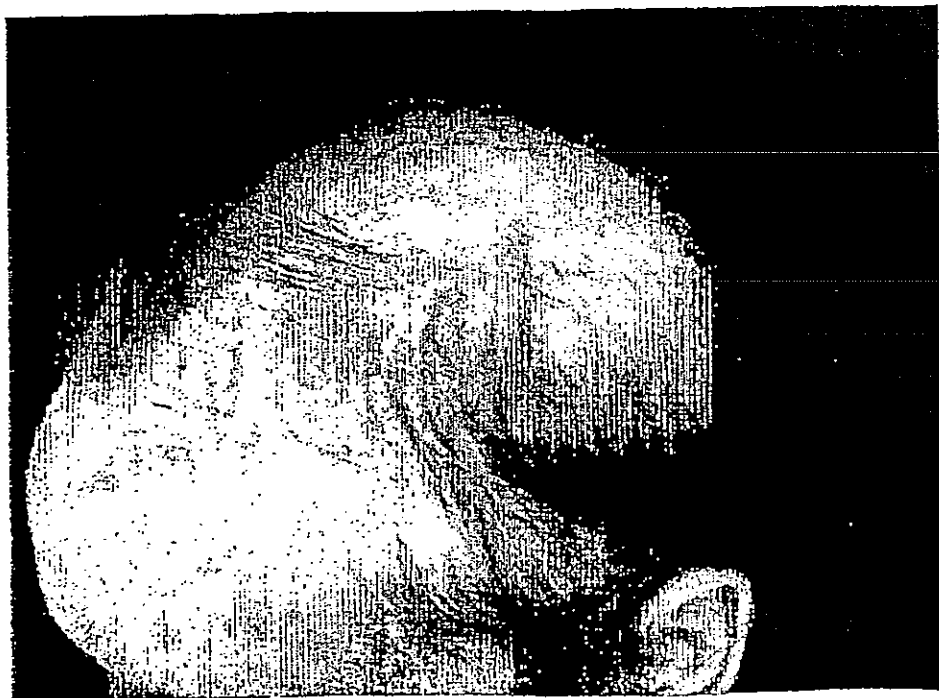


FIG. 15B

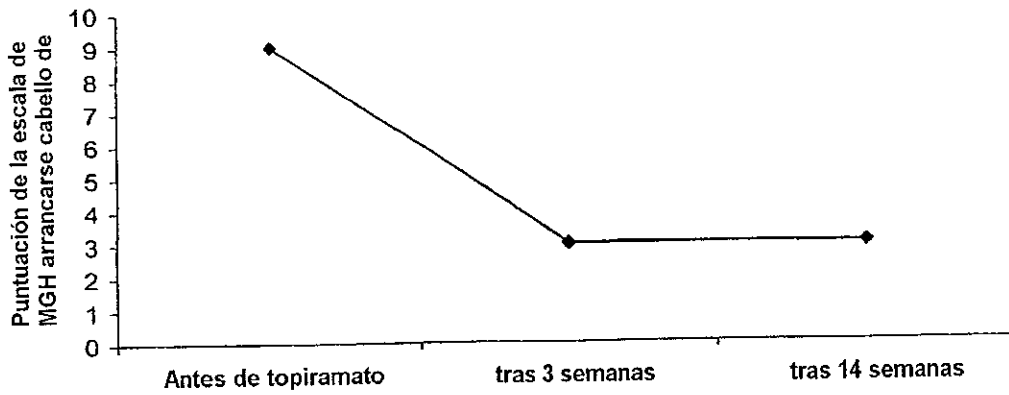


FIG. 16

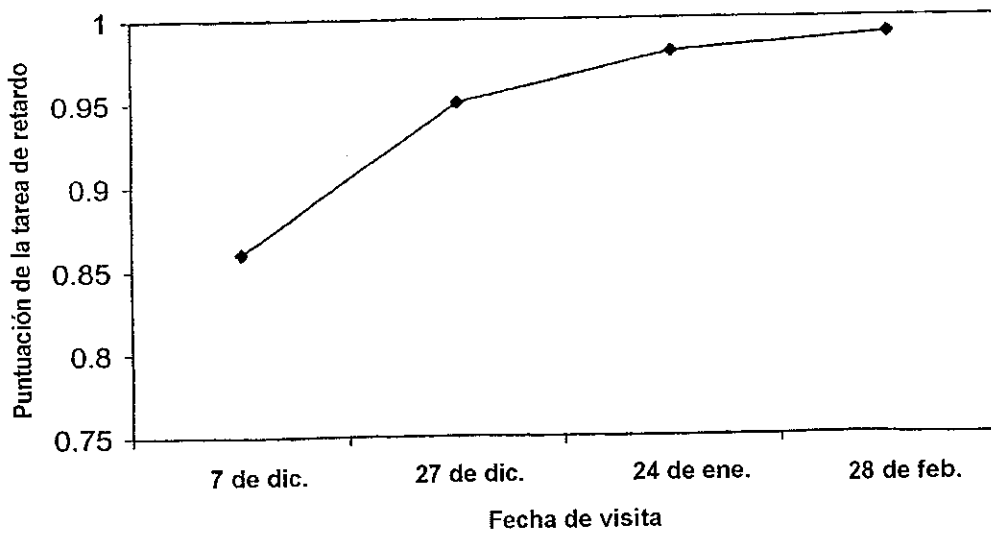


FIG. 17

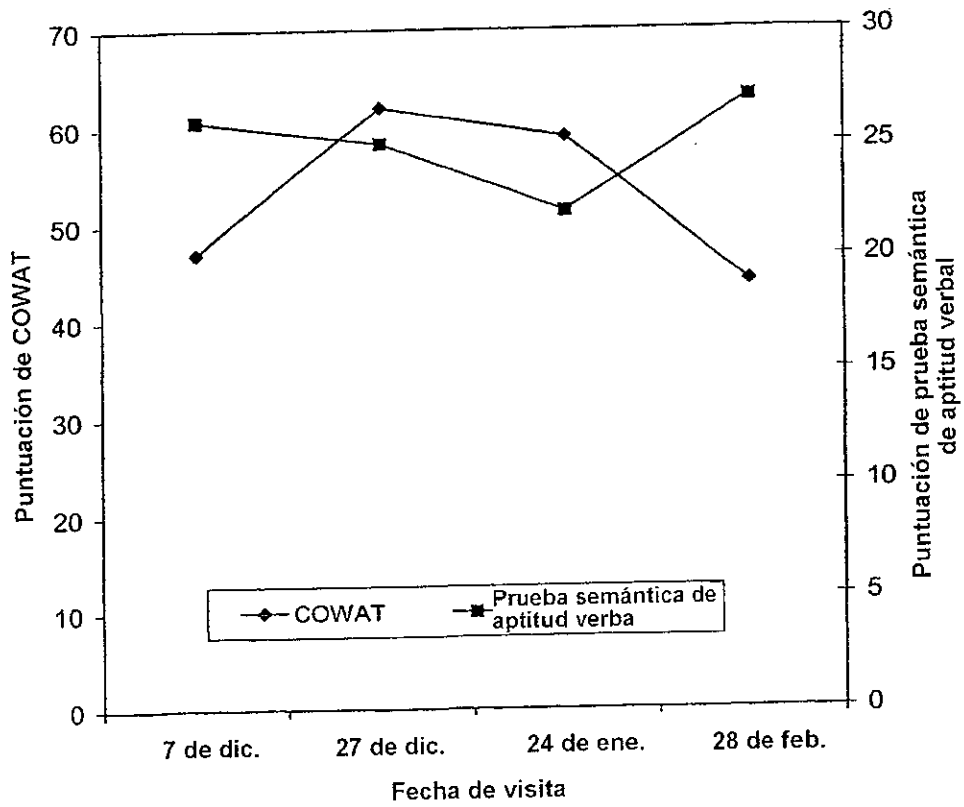


FIG. 18