



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 313 880**

51 Int. Cl.:
A61K 31/197 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **00905786 .0**
96 Fecha de presentación : **27.01.2000**
97 Número de publicación de la solicitud: **1171114**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.01.2002**

54 Título: **Procedimiento para el tratamiento de la incontinencia.**

30 Prioridad: **08.04.1999 US 128347 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2009

73 Titular/es: **Warner-Lambert Company L.L.C.**
235 East 42nd Street
New York, New York 10017, US

72 Inventor/es: **Segal, Catherine, A. y**
Magnus, Leslie

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 313 880 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

Procedimiento para el tratamiento de la incontinencia.

5 **Antecedentes de la invención****1. Campo de la invención**

10 La presente revelación versa acerca del uso de análogos de ácido gamma-aminobutírico (GABA) para el tratamiento de la incontinencia.

2. Descripción de la técnica afín

15 Los análogos GABA son agentes útiles conocidos en la terapia antiataque para los trastornos del sistema nervioso como la epilepsia, el corea de Huntington, la isquemia cerebral, la enfermedad de Parkinson, la disquinesia tardía y la espasticidad. También se ha indicado que los compuestos se pueden utilizar como antidepresivos, ansiolíticos y antipsicóticos. Véanse los documentos WO 92/09560 (número de serie de los Estados Unidos 618.692, presentado el 27 de noviembre de 1990) y WO 93/23383 (número de serie de los Estados Unidos 886.080, presentado el 20 de mayo de 1992).

20 El documento WO 97/33858 enseña que los compuestos relacionados con la gabapentina son útiles para tratar la epilepsia, los ataques de desvanecimiento, la hipoquinesia, los trastornos craneales, los trastornos neurodegenerativos, la depresión, la ansiedad, el pánico, el dolor y los trastornos neuropatológicos. El documento WO 97/33858 no especifica qué formas de dolor son las tratadas.

25 Además, los compuestos de la revelación son conocidos para el tratamiento del dolor neuropático. Por ejemplo, véanse Rosner H; Rubin L; Kestenbaum A., Gabapentin adjunctive therapy in neuropathic pain states. Clin J Pain, marzo de 1996, 12:1, 56-8; Segal AZ; Rordorf G., Gabapentin as a novel treatment for postherpetic neuralgia. Neurology, abril de 1996, 46; 4, 1175-6; Wetzel CH; Connelly JF., Use of gabapentin in pain Management. Ann Pharmacother, septiembre de 1997, 31:9, 1082-3; Zapp JJ., Postpoliomyelitis pain treated with gabapentin [carta]. Am Fam Physician, junio de 1996, 53:8, 2442, 2445; Cheville A, *et al.*, Neuropathic pain in radiation myelopathy: a case report. Program book, American Pain Society (14th Annual Scientific Meeting). Resumen #95823, p. A-115; Sist T; Filadora V; Miner M; Lema M., Gabapentin for idiopathic trigeminal neuralgia: report of two cases. Neurology, mayo de 1997, 48:5, 1467; Waldman SD, Tutorial 28: Evaluation and Treatment of Trigeminal Neuralgia. Pain Digest (1997) 7:21-24; Mellick LB; Mellick GA., Successful treatment of reflex sympathetic dystrophy with gabapentin [carta]. Am J Emerg Med, junio de 1995, 13:1, 96; Mellick GA; Seng MI., The use of gabapentin in the treatment of reflex sympathetic dystrophy and a phobic disorder. Am J Pain Manage 1995; 5:7-9; Mellick GA; Mellicy LB; Mellick LB., Gabapentin in the Management of reflex sympathetic dystrophy [carta]. J Pain Symptom Manage, mayo de 1995, 10:4, 265-6; Mellick GA; Mellick LB., Reflex sympathetic dystrophy treated with gabapentin. Arch Phys Med Rehabil, enero de 1997, 78:1, 98-105 y Mackin GA., Medical and pharmacologic management of upper extremity neuropathic pain syndromes. J Hand Ther, abril-junio de 1997, 10:2, 96-109.

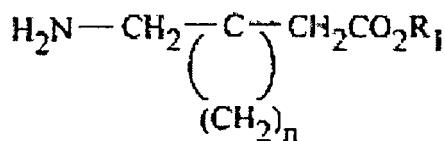
35 La incontinencia urinaria (IU) se describe a menudo ya sea como incontinencia impulsiva, en la que la orina perdida se asocia con un deseo repentino o fuerte de vaciar la vejiga, o como incontinencia por estrés, en la que la orina perdida se asocia con la acción de toser, la risa o el ejercicio físico. Una categoría más genérica, la incontinencia mixta, incluye aquellos pacientes que muestran síntomas tanto de estrés como impulsivos.

40 Aunque la incontinencia urinaria está bastante extendida, aún sigue siendo infradiagnosticada e infradenunciada. El Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos estima que la IU afecta a más de 13 millones de estadounidenses a un coste de más de 15 mil millones de dólares al año. Muchas víctimas de la IU no buscan ayuda por vergüenza o por una percepción de que no se puede hacer nada acerca de su problema. Consiguientemente, la salud en general y la vida social de estas víctimas puede verse comprometida de manera significativa durante años.

45 Se conocen los efectos sobre la micción del muscimol y del baclofeno, agonistas del receptor GABA (véase Igawa Y; Mattiasson A; Andersson KE., Effects of GABA-receptor stimulation and blockade on micturition in normal rats and rats with bladder outflow obstruction. Journal de Urology, 1993, 150, 537-542). Además, ha habido informes de la incontinencia como efecto secundario durante el tratamiento con gabapentina (véanse Gil-Nagel A, *et al.*, Incontinence during treatment with gabapentin, Neurology, 1997, 48:5, 1467-8; Doherty KP, *et al.*, Gabapentin in a medically refractory epilepsy population: seizure response and unusual side effects, Epilepsia, 1995, 36, Supl. 4, 71).

Resumen de la invención

Esta invención proporciona el uso de un análogo de GABA de Fórmula I



I

en la que R_1 es hidrógeno y n es un número entero entre 4 y 6, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo para la fabricación de fármacos para el tratamiento de la incontinencia urinaria. Una realización especialmente preferida utiliza un compuesto de la Fórmula I en la que R_1 es hidrógeno y n es 4, compuesto que es 1-(aminometil)-ciclohexano ácido acético, conocido normalmente como gabapentina.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Los análogos de GABA que han de ser utilizados en el procedimiento de esta revelación son aminoácidos cíclicos de la Fórmula I. Éstos están descritos en la patente U.S. 4.024.175.

Todo lo que se requiere para poner en práctica el procedimiento de esta revelación es administrar un análogo de GABA de la fórmula I en una cantidad que sea efectiva para tratar la incontinencia. Dichas cantidades serán normalmente desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 300 mg por kg del peso corporal del sujeto. Las dosis típicas serán desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 5000 mg por día para un sujeto adulto de peso normal. Se cuenta con que las dosis comunes que se pueden administrar podrían ser desde 100 mg tres veces al día hasta 600 mg cuatro veces al día. Se pueden administrar las cápsulas comercialmente disponibles de 100 mg, 300 mg y 400 mg de gabapentina. Las formas alternativas incluyen líquidos y tabletas con capa entérica.

Aunque no se desea estar limitado por ninguna teoría, los inventores creen que los análogos de gaba actúan para controlar la incontinencia de la siguiente manera. La incontinencia no está asociada con el dolor. Una persona puede sentir la vejiga llena. En una incontinencia por desborde, como la que se da después de una apoplejía, el bucle de retroalimentación desde la vejiga hasta el cerebro se ve interrumpido y la vejiga se llena sin parar hasta que se desborda. Este mecanismo sería distinto para la incontinencia impulsiva y por estrés. Los solicitantes creen que la suprasensibilidad y la irritabilidad de las terminaciones nerviosas en el esfínter de la vejiga aumentan hasta el punto de la incontinencia impulsiva. Por lo tanto, un producto que estabiliza y reduce la sensibilidad de estas fibras nerviosas rompe el ciclo que lleva a un fallo del control muscular del esfínter.

Los compuestos utilizados en la presente invención pueden formar sales farmacéuticamente aceptables tanto con ácidos o bases orgánicos como inorgánicos. Por ejemplo, las sales de adición ácidas de los compuestos básicos están preparadas ya sea disolviendo la base libre en una solución acuosa o alcohol acuoso u otros disolventes adecuados que contengan el ácido apropiado y aislando la sal haciendo evaporar la solución. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son los hidrocloruros, hidrobromuros, hidrosulfuros, etc., al igual que las sales de sodio, potasio y magnesio, etc.

Las composiciones farmacéuticas del compuesto de la presente invención o sus sales están producidas al formular el compuesto activo de forma unitaria de dosis con un portador farmacéutico. Algunos ejemplos de las formas unitarias de dosis son las tabletas, las cápsulas, las pastillas, los polvos, las soluciones y suspensiones acuosas y no acuosas, y las soluciones parenterales envasadas en contenedores que contienen o bien una unidad o un número grande de unidades de dosis y que son susceptibles de ser subdivididas en dosis individuales.

Algunos ejemplos de portadores farmacéuticos adecuados, incluyendo los diluyentes farmacéuticos, son las cápsulas de gelatina; los azúcares como la lactosa y la sacarosa; los almidones como el almidón de maíz y el almidón de patata, los derivados de la celulosa como la celulosa de carboximetilo de sodio, la celulosa de etilo, la celulosa de metilo, y la celulosa de acetato de ftalato; la gelatina; el talco; el ácido esteárico; el estearato de magnesio; los aceites vegetales como el aceite de cacahuete, el aceite de semillas de algodón; el aceite de sésamo, el aceite de oliva, el aceite de maíz y el aceite de teobroma; el glicol de propileno, la glicerina; el sorbitol; el glicol de polietileno; el agua; el agar; el ácido algínico; el salino isotónico y las soluciones de tampón de fosfato; al igual que otras sustancias compatibles utilizadas normalmente en formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones de la invención también pueden contener otros componentes como agentes colorantes, agentes saborizantes y/o conservantes. Estos materiales, si están presentes, se utilizan normalmente en cantidades relativamente pequeñas. Si se desea, las composiciones también pueden contener otros agentes terapéuticos.

El porcentaje de los ingredientes activos en las composiciones anteriores puede variarse dentro de unos límites amplios, pero para fines prácticos están preferiblemente presentes en una concentración de al menos un 10% en una composición sólida y al menos un 2% en una composición primaria líquida. Las composiciones más satisfactorias son aquellas en las que hay presente una proporción mucho mayor del ingrediente activo.

ES 2 313 880 T3

Las vías de administración del compuesto en cuestión o sus sales son por vía oral o parenteral. Por ejemplo, una dosis intravenosa útil es entre 5 y 50 mg y una dosis oral útil es entre 20 y 800 mg. La dosis se encuentra dentro de la gama de dosificación utilizada en el tratamiento del dolor o como correspondería a las necesidades del paciente según lo descrito por el médico.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

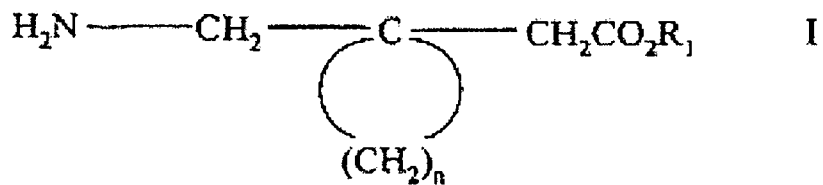
60

65

REIVINDICACIONES

1. El uso de un compuesto conforme a la fórmula I:

5



10

15

en la que R_1 es hidrógeno y n es un número entero entre 4 y 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de fármacos para el tratamiento de la incontinencia urinaria.

2. El uso conforme a la Reivindicación 1, en el que el compuesto de la fórmula I es gabapentina.

20

3. El uso conforme a la Reivindicación 1, que comprende desde 10 mg hasta 400 mg de un compuesto de la fórmula I.

4. El uso conforme a la Reivindicación 2, que comprende desde 10 mg hasta 400 mg de gabapentina.

25

30

35

40

45

50

55

60

65