

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad  
Intelectual  
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional  
15 de julio de 2010 (15.07.2010)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional  
WO 2010/079241 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

A61K 31/00 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)  
A61K 31/415 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/ES2009/000010

(22) Fecha de presentación internacional:

12 de enero de 2009 (12.01.2009)

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(71) Solicitantes (para todos los Estados designados salvo US): FUNDACION HOSPITAL NACIONAL DE PARAPLEJICOS PARA LA INVESTIGACION Y LA INTEGRACION [ES/ES]; Finca la Peraleda, s/n, E-45071 Toledo (ES). AGUILAR LEPE, Juan de los Reyes [ES/ES]; Hospital Nacional de parapléjicos, Finca la Peraleda, s/n, E-45071 Toledo (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): OLIVIERO, Antonio [IT/IT]; Hospital Nacional de parapléjicos, Finca la Peraleda, s/n, E-45071 Toledo (IT). ROTONDI, Mario [IT/IT]; Divisione di Medicina Interna e Endocrinologia, Fondazione Salvatore Maugeri I.R.C.C.S., Via Salvatore Maugeri, 4, I-27100 Pavia (IT). CHIOVATO, Luca [IT/IT]; Divisione di Medicina Interna e Endocrinologia, Fondazione Salvatore Maugeri I.R.C.C.S., Via Salvatore Maugeri, 4, I-27100 Pavia (IT). AREVALO MARTIN, Angel [ES/ES]; Hospital Nacional de parapléjicos, Finca la Peraleda, s/n, E-45071 Toledo (ES). MOLINA HOLGADO, Eduardo [ES/ES]; Hospital Nacional de parapléjicos, Finca la Peraleda, s/n, E-45071 Toledo (ES). GARCIA OVEJERO, Daniel [ES/ES]; Hospital Nacional de parapléjicos, Finca la Peraleda, s/n, E-45071 Toledo (ES). MORDILLO MATEOS, Laura [ES/ES]; Fundación Hospital Nacional

de Parapléjicos para la Investigación y la Integración, Finca la Peraleda, s/n, E-45071 Toledo (ES). LOZANO SICILIA, Angel [ES/EC]; Fundación Hospital Nacional de Parapléjicos para la Investigación y la Integración, Finca la Peraleda, s/n, E-45071 Toledo (ES). FOFFANI, Guglielmo [IT/IT]; Hospital Nacional de Parapléjicos, Finca la Peraleda, s/n, E-45071 Toledo (ES). PEREZ BORREGO, Yolanda [ES/ES]; Hospital Nacional de parapléjicos, Finca la Peraleda s/n, E-45071 Toledo (ES).

(74) Mandatario: UNGRIA LOPEZ, Javier; Avenida Romón y Cajal, 78, E-28043 Madrid (ES).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))

(54) Title: USE OF ANTAGONISTS AND/OR INVERSE AGONISTS OF CB1 RECEPTORS FOR THE PREPARATION OF DRUGS THAT INCREASE MOTOR NEURON EXCITABILITY

(54) Título : USO DE ANTAGONISTAS Y/O AGONISTAS INVERSOS DE LOS RECEPTORES CB1 PARA LA PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS QUE INCREMENTEN LA EXCITABILIDAD DE LAS MOTONEURONAS

(57) Abstract: The invention relates to the use of an antagonist and/or inverse agonist of the CB1 receptors, preferably Rimonabant, for the preparation of drugs that can be used to increase motor neuron excitability in the cerebral cortex and/or the brain stem and/or the spinal cord, as well as to a method for increasing motor neuron excitability by administering an antagonist/inverse agonist of the CB1 receptors, and to the use of a pharmaceutical composition that contains an antagonist and/or inverse agonist of the CB1 receptors, preferably Rimonabant, to increase motor neuron excitability in the cerebral cortex and/or the brain stem and/or the spinal cord.

(57) Resumen: La invención se refiere al uso de un antagonista y/o agonista inverso de los receptores CBI, preferentemente Riraonabant, para la preparación de medicamentos útiles para aumentar la excitabilidad de las neuronas motoras a nivel de la corteza cerebral y/o del tronco del encéfalo y/o a nivel espinal, así como a un método para aumentar la excitabilidad de las neuronas motoras a través de la administración de un antagonista/agonista inverso de los receptores CBI, y al uso de una composición farmacéutica que comprende un antagonista y/o agonista inverso de los receptores CBI, preferentemente Rimonabant, para aumentar la excitabilidad de las neuronas motoras a nivel de la corteza cerebral y/o del tronco del encéfalo y/o a nivel espinal.



WO 2010/079241 A1

USO DE ANTAGONISTAS Y/O AGONISTAS INVERSOS DE LOS RECEPTORES CB1 PARA LA PREPARACION DE MEDICAMENTOS QUE INCREMENTEN LA EXCITABILIDAD DE LAS MOTONEURONAS

5 **Campo de la invención**

Este uso está relacionado con el uso de un antagonista y/o agonista inverso de los receptores CB1, particularmente Rimonabant, que es la denominación Común Internacional no registrada para N-(piperidino-1-il)-5(4-clorofenil)-1(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxamida descrito en EP-656354, para la preparación de medicamentos.

**Estado de la técnica**

15 El sistema cannabinoide endógeno está formado por ligandos endógenos, sus enzimas de síntesis y de degradación y por dos receptores específicos distintos clonados hasta la fecha: el receptor cannabinoide de tipo 1 (CB1), y el receptor cannabinoide de tipo 2 (CB2). Los  
20 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 cáncer. El agonismo del receptor CB1, además, provoca sueño.

25 Rimonabant es la denominación Común Internacional no registrada para N-(piperidino-1-il)-5(4-clorofenil)-1(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxamida, y se describe en EP-656354 como un antagonista/agonista inverso del receptor CB1. Rimonabant ha superado varios  
30 ensayos clínicos en los que se proponía como una nueva alternativa para tratar la obesidad. El 21 de junio de 2006, el patrocinador, Sanofi-Aventis, recibió la

aprobación por la Agencia Europea del Medicamento (EMEA) y se comercializó en 18 estados de la unión europea como ACOMPLIA™. Con esta indicación, 20mg/día, ACOMPLIA™ se utilizó como un complemento a la dieta y el ejercicio para el tratamiento de pacientes obesos (definidos como IMC + 30Kg/m<sup>2</sup>(IMC = índice de masa muscular)), o pacientes con el IMC > de 27 kilogramos/m<sup>2</sup> que también lleven asociados factores de riesgo, tales como diabetes tipo-2 o dislipidemia. También se autorizó Rimonabant como ZIMULTI, pero este producto no se ha comercializado en la UE. Debido a las continuas revisiones a las que se somete la ciencia médica, el Comité de la Agencia Europea del Medicamento para los productos médicos de uso humano (CHMP) decidió restringir el uso del fármaco a partir del julio de 2007. El CHMP recomendó una nueva puesta al día del uso de Acomplia™ en mayo de 2008 y recientemente, en octubre de 2008, ha concluido que los beneficios de Acomplia™ para esta indicación no compensan los riesgos observados y ha determinado suspender la autorización para comercializar el fármaco en toda la Unión Europea (UE).

Sin embargo, hasta ahora no se había determinado la capacidad de Acomplia™ de aumentar la excitabilidad de las neuronas motoras, lo cual extiende el uso de los antagonistas/agonistas inversos de CB1 como componentes activos en el tratamiento de un gran número de trastornos médicos.

#### Descripción de la invención

El objeto de la presente invención es el uso de un antagonista y/o agonista inverso de los receptores CB1, particularmente Rimonabant, para la preparación de

medicamentos útiles para aumentar la excitabilidad de las neuronas motoras a nivel de la corteza cerebral, del tronco del encéfalo y a nivel espinal. El aumento en la excitabilidad de las neuronas motoras a nivel cortical  
5 podría ser reflejo de la actividad del sistema activador ascendente o sistema de alerta (*arousal system*).

Por tanto, un primer objeto de la presente invención es el uso de un antagonista y/o agonista inverso de los receptores CB1 para la preparación de un medicamento para  
10 aumentar la excitabilidad de las neuronas motoras a nivel de la corteza cerebral, del tronco del encéfalo y/o a nivel espinal. En una realización preferente, dicho antagonista/agonista inverso es Rimonabant.

El aumento de la actividad de los sistemas de alerta y vigilia (*Arousal systems*), se puede utilizar para reducir la excesiva somnolencia diurna que se produce en la narcolepsia y en los desórdenes de sueño caracterizados por hipersomnio. La Narcolepsia se caracteriza por una reducción de la excitabilidad  
15 cortical (Oliviero y otros, *J Neurol.* Enero de 2005; 252 (1): 56-61).

Es por lo tanto un objeto particular adicional de la presente invención el uso de un antagonista y/o agonista inverso de los receptores CB1, preferentemente  
25 Rimonabant, en la preparación de un medicamento para aumentar la excitabilidad de las neuronas motoras, y en el que dicho medicamento además aumente la actividad de los sistemas de alerta o vigilia ascendentes, por ejemplo, el sistema activador ascendente.

30 Aumentar la excitabilidad de las neuronas motoras a nivel cortical y/o del tronco del encéfalo y/o a nivel espinal se puede utilizar para permitir o para mejorar la

recuperación de la función motora en enfermedades del sistema nervioso central caracterizadas por la disfunción motora, como el ictus, la esclerosis múltiple o la lesión de la médula espinal. El efecto de aumentar la excitabilidad de las neuronas motoras a nivel cortical, del tronco del encéfalo y/o a nivel espinal puede estar acompañado por ejercicio o rehabilitación para potenciar la recuperación motora.

Es, por tanto, un objeto particular adicional de la invención, el uso de un antagonista y/o agonista inverso de los receptores CB1 en la preparación de un medicamento para permitir o mejorar la recuperación de la función motora en enfermedades de sistema nervioso central. Preferentemente, dicho antagonista/ agonista inverso es Rimonabant.

Según una realización preferente dicha enfermedad del sistema nervioso central es el ictus.

Según una realización preferente adicional, dicha enfermedad del sistema nervioso central es la esclerosis múltiple.

Como particularidad adicional, dicha enfermedad del sistema nervioso central es la lesión de la médula espinal.

Al aumentar la excitabilidad de las neuronas motoras a nivel cortical, del tronco del encéfalo y/o a nivel espinal, se puede permitir o mejorar la recuperación de la función motora en aquellas enfermedades caracterizadas por disfunción motora causada por afecciones del sistema nervioso periférico tales como las neuropatías de los nervios craneales (p.ej. facial) y espinales (p.ej. parálisis de Bell, síndrome de Guillain Barré,

neuropatías motoras y sensorio-motoras). El efecto de aumentar la excitabilidad de las neuronas motoras a nivel cortical, del tronco del encéfalo y/o a nivel espinal puede estar acompañado por ejercicio o rehabilitación para potenciar la recuperación motora.

Es, por lo tanto, un objeto particular adicional de la invención, el uso de un antagonista y/o agonista inverso de los receptores CB1 en la preparación de un medicamento que además permita o mejore la recuperación de la función motora en enfermedades del sistema nervioso periférico. Preferentemente, dicho antagonista/agonista inverso es Rimonabant.

En una realización preferente dicha enfermedad del sistema nervioso periférico es la neuropatía motora de los nervios craneales y espinales.

En una realización preferente dicha enfermedad del sistema nervioso periférico es la parálisis de Bell.

En una realización preferente dicha enfermedad del sistema nervioso periférico es el síndrome de Guillain Barré.

La fatiga es una disminución de la capacidad de producir voluntariamente fuerza muscular máxima. La fatiga se produce en numerosas partes de la vía motora, incluyendo las neuronas motoras y la corteza motora. Al aumentar la actividad de las neuronas motoras se puede reducir la fatiga. Aumentar la excitabilidad de las neuronas motoras a nivel cortical, y/o del tronco del encéfalo y/o a nivel espinal, se puede utilizar para reducir la sensación de fatiga en las enfermedades caracterizadas por fatiga excesiva como el ictus, la esclerosis múltiple y el síndrome de fatiga crónica.

Es por lo tanto un objeto particular adicional de la invención el uso de un antagonista y/o agonista inverso de los receptores CB1 en la preparación de un medicamento que además reduzca la sensación de la fatiga en esas 5 enfermedades caracterizadas por fatiga excesiva. Preferentemente, dicho antagonista/agonista inverso es Rimonabant.

En una realización preferente dicha enfermedad caracterizada por fatiga excesiva es el ictus.

10 En una realización preferente dicha enfermedad caracterizada por fatiga excesiva es la esclerosis múltiple.

En una realización preferente dicha enfermedad caracterizada por fatiga excesiva es el síndrome de 15 fatiga crónica.

El aumento en la excitabilidad de las neuronas motoras a nivel cortical, del tronco del encéfalo y/o a nivel espinal se puede utilizar para mejorar 20 temporalmente la función motora en desórdenes de las neuronas motoras como la Esclerosis Lateral Amiotrófica y la Esclerosis Lateral Primaria.

Es por tanto un objeto particular adicional de la invención el uso de un antagonista y/o agonista inverso 25 de los receptores CB1 en la preparación de un medicamento que además mejore temporalmente la función motora en las enfermedades causadas por desordenes de las neuronas motoras. Preferentemente, dicho antagonista/agonista inverso es Rimonabant.

30 En una realización preferente dicha enfermedad es la Esclerosis Lateral Amiotrófica.

En una realización preferente dicha enfermedad es la esclerosis lateral primaria.

El aumento de la actividad del sistema activador ascendente puede ser utilizado para reducir la excesiva  
5 somnolencia diurna.

Es por lo tanto un objeto particular adicional de la presente invención es el uso de un antagonista y/o agonista inverso de los receptores CB1 en la preparación de un medicamento que además reduzca la somnolencia  
10 diurna excesiva. Preferentemente, dicho antagonista/agonista inverso es Rimonabant.

En una realización particular dicha somnolencia excesiva diurna está asociada con hipersomnio.

15 El aumento en la excitabilidad de las neuronas motoras a nivel cortical, del tronco del encéfalo y/o a nivel espinal, se puede utilizar para mejorar de síntomas en desórdenes de movimiento caracterizados por la bradiquinesia y la hipoquinesia (p.e. enfermedad de  
20 Parkinson y Parkinsonismos).

Es por lo tanto un objeto particular adicional de la presente invención el uso de un antagonista y/o agonista inverso de los receptores CB1 en la preparación de un  
25 medicamento que además mejore la bradiquinesia y la hipoquinesia. Preferentemente, dicho antagonista/agonista inverso es Rimonabant. Como una realización preferente, dicho medicamento mejora la mejora la bradiquinesia y la hipoquinesia en la enfermedad de Parkinson y en los  
30 Parkinsonismos.



Al aumentar la excitabilidad de las neuronas motoras a nivel cortical y/o del tronco del encéfalo y/o a nivel espinal, se puede mejorar la función motora normal.

El efecto de aumentar la excitabilidad de las  
5 neuronas motoras a nivel cortical, del tronco del encéfalo y a nivel espinal puede acompañarse de ejercicio para mejorar el entrenamiento de deportistas y para acelerar la recuperación de la función después de la lesión en el deporte.

10 Es por lo tanto un objeto particular adicional de la presente invención el uso de un antagonista y/o agonista inverso de los receptores CB1 en la preparación de un medicamento que mejore la función motora normal. Preferentemente, dicho antagonista/agonista inverso es  
15 Rimonabant.

Es un objeto particular adicional de la presente invención el uso de un antagonista y/o agonista inverso de los receptores CB1 en la preparación de un medicamento  
20 que mejore el entrenamiento de deportistas y la recuperación rápida de la función tras una lesión en el deporte.

La presente invención también tiene como objeto el  
25 uso de un antagonista y/o agonista inverso de los receptores CB1 en un método para aumentar la excitabilidad de las neuronas motoras a nivel cortical y/o del tronco del encéfalo y/o a nivel espinal. En una realización preferente, dicho agonista es Rimonabant.

30 Es un objeto particular adicional de la presente invención el uso de un antagonista y/o agonista inverso de los receptores CB1 en un método que además permita o

mejore la recuperación de la función motora en enfermedades del sistema nervioso central. En una realización preferente, dicho agonista es Rimonabant.

5 En una realización particular dicha enfermedad del sistema nervioso central es el ictus.

En una realización particular dicha enfermedad del sistema nervioso central es la esclerosis múltiple.

10 En una realización particular dicha enfermedad del sistema nervioso central es la lesión de la médula espinal.

Es un objeto particular adicional de la presente invención el uso de un antagonista y/o agonista inverso de los receptores CB1 en un método que además permita o mejore la recuperación de la función motora en enfermedades del sistema nervioso periférico. En una realización preferente, dicho agonista es Rimonabant.

20 En una realización preferente, dicha enfermedad del sistema nervioso periférico es neuropatía motora de los nervios craneales y espinales.

En una realización preferente, dicha enfermedad del sistema nervioso periférico es la parálisis de Bell.

25 En una realización preferente, dicha enfermedad del sistema nervioso periférico es síndrome de Guillain Barré.

30 Es un objeto particular adicional de la invención el uso de un antagonista y/o agonista inverso de los receptores CB1 en un método que además reduzca la sensación de la fatiga en aquellas enfermedades caracterizadas por fatiga excesiva. Preferentemente, dicho antagonista/agonista inverso es Rimonabant.

En una realización preferente dicha enfermedad caracterizada por fatiga excesiva es el ictus.

En una realización preferente dicha enfermedad caracterizada por fatiga excesiva es la esclerosis  
5 múltiple.

En una realización preferente dicha enfermedad caracterizada por fatiga excesiva es el síndrome de fatiga crónica.

Es, por tanto, objeto específico adicional de la  
10 invención el uso de un antagonista y/o agonista inverso de los receptores CB1, preferiblemente Rimonabant, en un método que además comprende mejorar temporalmente la función motora en las enfermedades causadas por desórdenes de las neuronas motoras.

En una realización preferente, dicha enfermedad es  
15 la Esclerosis Lateral Amiotrófica.

En una realización preferente adicional dicha enfermedad es la esclerosis lateral primaria.

Es un objeto particular adicional de la presente  
20 invención el uso de un antagonista/agonista inverso de los receptores de CB1 en un método que comprende además la reducción de la somnolencia excesiva diurna. Preferentemente dicho antagonista/agonista inverso es Rimonabant.

En una realización preferente dicha la somnolencia  
25 excesiva diurna está asociada con narcolepsia.

En una realización preferente adicional dicha la somnolencia excesiva diurna está asociada con hipersomnio.

Es un objeto particular adicional de la presente  
30 invención el uso de un antagonista/agonista inverso de los receptores de CB1 en un método que comprende además

la mejora de la bradiquinesia e hipoquinesia. En una realización preferente el método comprende la mejora de la bradiquinesia e hipoquinesia en la enfermedad de Parkinson y Parkinsonismos. Preferentemente dicho antagonista/agonista inverso es Rimonabant.

Es un objeto particular adicional de la presente invención el uso de un antagonista/agonista inverso de los receptores de CB1 en un método que comprende además la mejora de la función motora normal. Preferentemente dicho antagonista/agonista inverso es Rimonabant.

Es un objeto particular adicional de la presente invención el uso de un antagonista/agonista inverso de los receptores de CB1 en un método que comprende además mejorar el entrenamiento de deportistas y acelerar la recuperación de la función después de la lesión en el deporte. Preferentemente dicho antagonista/agonista inverso es Rimonabant

Es un objeto específico adicional de la invención un método para tratar o prevenir un trastorno médico aumentando la excitabilidad de las neuronas motoras a nivel cortical y/o del tronco del encéfalo y/o a nivel espinal, que comprende la administración de un antagonista y/o agonista inverso de los receptores CB1. Preferentemente dicho antagonista/agonista inverso es Rimonabant.

Es un objeto específico adicional de la invención un método para tratar o prevenir un trastorno médico aumentando la excitabilidad de las neuronas motoras a nivel cortical y/o del tronco del encéfalo y/o a nivel espinal, que comprende además un aumento en la actividad de los sistemas de alerta o vigilia ascendentes, por

ejemplo, del sistema activador ascendente, comprendiendo dicho método la administración de un antagonista y/o agonista inverso de los receptores CB1. Preferentemente dicho antagonista/agonista inverso es Rimonabant.

5 Es un objeto específico adicional de la invención un método para tratar o prevenir una disfunción aumentando la excitabilidad de las neuronas motoras a nivel cortical y/o del tronco del encéfalo y/o a nivel espinal, que comprende además permitir o mejorar la recuperación de la  
10 función motora en una enfermedad del sistema nervioso central, comprendiendo dicho método la administración de un antagonista y/o agonista inverso de los receptores CB1. Preferentemente dicho antagonista/agonista inverso es Rimonabant.

15 En una realización preferente, dicha enfermedad del sistema nervioso central es el ictus.

En una realización preferente, dicha enfermedad del sistema nervioso central es la esclerosis múltiple.

20 En una realización preferente, dicha enfermedad del sistema nervioso central es la lesión medular.

Es un objeto específico adicional de la invención el método para tratar o prevenir una condición aumentando la  
25 y/o del tronco del encéfalo y/o a nivel espinal, que implique permitir o mejorar la recuperación de la función motora en enfermedades del sistema nervioso periférico, comprendiendo dicho método la administración de un antagonista y/o agonista inverso de los receptores CB1.  
30 Preferentemente dicho antagonista/agonista inverso es Rimonabant.

En una realización preferente, dicha enfermedad del sistema nervioso periférico es la neuropatía motora de los nervios craneales y espinales.

5 En una realización preferente, dicha enfermedad del sistema nervioso periférico es la parálisis de Bell.

En una realización preferente, dicha enfermedad del sistema nervioso periférico es el síndrome de Guillain Barré.

10 Es un objeto particular adicional de la invención el método para tratar o prevenir una disfunción aumentando la excitabilidad de las neuronas motoras a nivel cortical y/o del tronco del encéfalo y/o a nivel espinal, que además reduzca la sensación de la fatiga en aquellas  
15 enfermedades caracterizadas por fatiga excesiva comprendiendo dicho método la administración de un antagonista y/o agonista inverso de los receptores CB1. Preferentemente dicho antagonista/agonista inverso es Rimonabant.

20 En una realización preferente dicha enfermedad caracterizada por fatiga excesiva es el ictus.

En una realización preferente dicha enfermedad caracterizada por fatiga excesiva es la esclerosis múltiple.

25 En una realización preferente dicha enfermedad caracterizada por fatiga excesiva es el síndrome de fatiga crónica.

30 Es un objeto particular adicional de la invención el método para tratar o prevenir una condición aumentando la excitabilidad de las neuronas motoras a nivel cortical y/o del tronco del encéfalo y/o a nivel espinal que

comprenda además la mejora temporal de la función motora en las enfermedades causadas por desórdenes de las neuronas motoras, comprendiendo dicho método la administración de un antagonista y/o agonista inverso de los receptores CB1. Preferentemente dicho antagonista/agonista inverso es Rimonabant.

En una realización preferente, dicha enfermedad es la Esclerosis Lateral Amiotrófica.

En una realización preferente adicional dicha enfermedad es la esclerosis lateral primaria.

Es un objeto particular adicional de la invención el método para tratar o prevenir un trastorno médico aumentando la excitabilidad de las neuronas motoras a nivel cortical y/o del tronco cerebral y/o a nivel espinal que implique además la reducción de la somnolencia diurna excesiva, comprendiendo dicho método la administración de un antagonista y/o agonista inverso de los receptores CB1. Preferentemente dicho antagonista/agonista inverso es Rimonabant.

En una realización preferente, dicha somnolencia diurna excesiva está asociada con la narcolepsia.

En una realización preferente, dicha somnolencia diurna excesiva está asociada con hipersomnio.

Es un objeto adicional de la invención el método para tratar o prevenir un trastorno aumentando la excitabilidad de las neuronas motoras a nivel cortical y/o del tronco del encéfalo y/o a nivel espinal que además comprenda la mejora de la bradiquinesia e hipoquinesia, y comprendiendo dicho método la administración de un antagonista y/o agonista inverso de

los receptores CB1. Preferentemente dicho antagonista/agonista inverso es Rimonabant.

En una realización preferente, el método comprende la mejora de la bradiquinesia e hipoquinesia en la Enfermedad de Parkinson y Parkinsonismos. Preferentemente, dicho antagonista/agonista inverso es Rimonabant.

Es un objeto particular adicional de la invención el método para tratar o prevenir una condición aumentando la excitabilidad de las neuronas motoras a nivel cortical y/o del tronco cerebral y/o a nivel espinal que comprende la mejora de la función motora normal, comprendiendo dicho método la administración de un antagonista y/o agonista inverso de los receptores CB1. Preferentemente, dicho antagonista/agonista inverso es Rimonabant.

Es un objeto particular adicional de la invención el método para tratar o prevenir una condición aumentando la excitabilidad de las neuronas motoras a nivel cortical y/o del tronco del encéfalo y/o a nivel espinal que implique una mejora del entrenamiento de los deportistas y de la velocidad de recuperación de la función tras una lesión, comprendiendo dicho método la administración de un antagonista y/o agonista inverso de los receptores CB1. Preferentemente, dicho antagonista/agonista inverso es Rimonabant.

La presente invención también se refiere al uso de un antagonista y/o agonista inverso de los receptores CB1, preferentemente Rimonabant, en el método descrito



anteriormente, comprendiendo dicho método la administración de dicho antagonista y/o agonista inverso de los receptores CB1, preferentemente Rimonabant, en una forma de administración seleccionada del grupo que  
5 consiste en administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal. Preferentemente, dicho antagonista/agonista inverso es Rimonabant.

La presente invención también se refiere al uso de  
10 una composición farmacéutica que incluye un antagonista y/o agonista inverso de los receptores CB1, en el método descrito anteriormente para aumentar la excitabilidad de las neuronas motoras en niveles corticales y/o del tronco del encéfalo y/o a nivel espinal, estando dicha  
15 composición en una forma seleccionada del grupo que incluye administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal. Preferentemente, dicho antagonista/agonista inverso es Rimonabant.

20

El antagonista y/o agonista inverso de los receptores CB1, preferiblemente Rimonabant, puede estar presente en la composición farmacéutica en cualquier cantidad, preferiblemente en cantidades de entre 2mg a 50  
25 mg por dosis.

La composición farmacéutica que comprende un antagonista y/o agonista inverso de los receptores CB1, preferiblemente Rimonabant, en una cantidad variable, y preferentemente en una cantidad de 2mg hasta unos 50mg,  
30 puede estar en forma unitaria para la administración, y puede comprender excipientes farmacéuticos convencionales. En dicha composición farmacéutica el

ingrediente activo - antagonista/agonista inverso de CB1, preferentemente Rimonabant - puede estar mezclado con excipientes farmacéuticos convencionales.

5 A menos que se indique expresamente de otra manera, las formas de administración de la composición farmacéutica de la invención son cualesquiera de aquellas indicadas en los párrafos precedentes.

10 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención contienen una dosis efectiva de un antagonista y/o agonista inverso de los receptores CB1, de preferencia Rimonabant, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes arriba  
15 mencionados son elegidos de acuerdo con la forma farmacéutica de dosificación y el método de administración que se desee, a partir los excipientes comunes que son conocidos por personas expertas en la materia.

20

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención puede administrarse en forma unitaria a animales y a seres humanos para aumentar la excitabilidad de las neuronas motoras de la corteza y/o el tronco del  
25 encéfalo y/o la columna vertebral y/o aumentar la actividad de los sistemas ascendentes de alerta o vigilia, por ejemplo, el sistema activador ascendente.

En las composiciones farmacéuticas de la presente  
30 invención, el ingrediente activo puede administrarse en una forma unitaria mezclado con excipientes farmacéuticos convencionales, a animales y a seres humanos para tratar

y/o reducir los síntomas de aquellas enfermedades  
caracterizadas por disfunción motora causada por  
enfermedades del Sistema Nervioso Central, tales como  
ictus, esclerosis múltiple y lesiones de la médula  
5 espinal.

En las composiciones farmacéuticas de la presente  
invención, el ingrediente activo puede administrarse en  
forma unitaria, mezclado con excipientes farmacéuticos  
10 convencionales, a animales y a seres humanos para tratar  
y/o reducir los síntomas de aquellas enfermedades  
caracterizadas por disfunción motora causada por  
enfermedades del sistema nervioso periférico como las  
neuropatías de los pares craneales y nervios espinales  
15 (por ejemplo, la parálisis de Bell, Síndrome de Guillain  
Barré, neuropatías motoras y sensitivo-motoras).

En las composiciones farmacéuticas de la presente  
invención, el ingrediente activo puede administrarse en  
forma unitaria, mezclado con excipientes farmacéuticos  
20 convencionales, a animales y a seres humanos para el  
tratamiento de enfermedades caracterizadas por un exceso  
de fatiga, tales como el ictus, la esclerosis múltiple y  
el síndrome de fatiga crónica.

25 En las composiciones farmacéuticas de la presente  
invención, el ingrediente activo se puede administrar en  
forma unitaria, mezclado con excipientes farmacéuticos  
convencionales, a animales y a seres humanos para el  
tratamiento sintomático de desordenes de las neuronas  
30 motoras como la Esclerosis Lateral Amiotrófica y la  
Esclerosis Lateral Primaria.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención, el ingrediente activo se puede administrar en forma unitaria, mezclado con excipientes farmacéuticos convencionales, a animales y a seres humanos para tratar  
5 la Narcolepsia y los desórdenes del sueño caracterizados por hipersomnio.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención, el ingrediente activo se puede administrar en  
10 forma unitaria, mezclado con los excipientes farmacéuticos convencionales, a animales y a seres humanos para mejora de síntomas en desórdenes de movimiento caracterizados por bradiquinesia e hipoquinesia (por ejemplo enfermedad de Parkinson y  
15 parkinsonismos).

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención, el ingrediente activo se puede administrar en forma unitaria, mezclado con los excipientes  
20 farmacéuticos convencionales, a animales y a seres humanos para potenciar la función motora normal. El efecto de aumentar la excitabilidad de las neuronas a nivel cortical y/o del tronco del encéfalo y/o a nivel espinal puede acompañarse con ejercicio para mejorar el  
25 entrenamiento de deportistas y para acelerar la recuperación de la función después de una lesión.

Las formas unitarias apropiadas para la administración abarcan las distintas formas para la administración oral como tabletas, cápsulas de gelatina  
30 suaves o duras, polvos, gránulos y soluciones o suspensiones orales, las formas para la administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular o

intranasal, o para la administración por inhalación, las formas para la administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas para la administración rectal y los implantes.

5

#### Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra los valores umbral usando estimulación magnética y eléctrica transcraneal antes y después de la administración de 20 mg de Rimonabant. La administración de Rimonabant redujo de manera significativa la media  $AMT_{tms}$  (línea base  $39 \pm 4\%$  vs  $35.5 \pm 4\%$ ;  $P = 0.0008$ ) mientras que el valor RMT no fue afectado (línea base  $48 \pm 6\%$  vs  $46.5 \pm 6\%$ ;  $P = 0.0775$ ).

15 La administración de Rimonabant redujo de manera significativa la media de  $AMT_{tes}$  (línea base  $19.6 \pm 6\%$  vs  $17.5 \pm 6\%$ ;  $P = 0.0164$ ).

La figura 2 muestra la cantidad de facilitación intracortical antes y después la administración de 20 mg de Rimonabant. La administración de Rimonabant redujo de manera significativa la media de ICF (línea base  $117 \pm 21\%$  vs  $+150 \pm 40\%$ ;  $P = 0.0212$ ).

#### Ejemplos de la invención

25 Los experimentos siguientes fueron realizados usando Rimonabant, pero se debe entender que de ninguna manera el alcance de la presente invención se deba limitar al ejemplo abajo propuesto. Por el contrario, lo que se prueba para Rimonabant se puede ampliar a otros antagonistas/agonistas inversos de los receptores CB1.

30

Rimonabant, un antagonista de los receptores CB1, penetra la barrera hematoencefálica y se conoce bien que,

a las dosis normalmente usadas (20mg por día), produce efectos psicológicos en seres humanos sanos con una amplia gama de síntomas.

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

Se realizó un examen neurofisiológico antes y 24 horas después de la administración de una única dosis de 20 mg de Rimonabant.

Utilizando estimulación magnética transcraneal (EMT) evaluamos los umbrales de respuesta electromiográfica en el primer músculo dorsal interóseo (FDI) en reposo y durante contracción voluntaria. Utilizando estimulación eléctrica transcraneal (EET) evaluamos el umbral de respuesta electromiográfica en el primer músculo dorsal interóseo durante contracción voluntaria. La estimulación eléctrica transcraneal tiende a activar los axones de las neuronas corticoespinales en la sustancia blanca mientras que la estimulación magnética activa las mismas fibras trans-sinápticamente (Di Lázaro et al. 1998 a,c, 1999 a,b). Por tanto, las respuesta evocadas eléctricamente no son tan sensibles a cambios en la excitabilidad cortical como las evocadas por estimulación magnética. Evaluamos también la facilitación intracortical de corta latencia (ICF). ICF fue estudiada utilizando la técnica de Kujirai et al. (1993).

Se aplicaron dos estímulos magnéticos con la misma bobina de estimulación, usando un módulo Bistim sobre la corteza motora y se estudió el efecto del primer estímulo (condicionante) sobre el segundo estímulo (test). Se fijó

el estímulo condicionante a una intensidad del 90 % del umbral en activación.

Se ajustó la intensidad del estímulo test para evocar un potencial motor evocado (MEP) en reposo en el FDI con una amplitud de, aproximadamente, 1 mV de pico a pico. Se alteró la programación en el tiempo del estímulo condicionante en relación al estímulo test. Se investigaron posteriormente los intervalos interestímulo (ISIs) de 10, 15 y 25 ms. Se aplicaron cinco estímulos en cada ISI.

Se promedió después la facilitación de las respuestas condicionadas a los tres diferentes ISIs estudiados para dar un valor medio magnificado. Se expresó la amplitud de los potenciales evocados motores condicionados como porcentajes de amplitud de los potenciales evocados motores de los tests. La ICF es una forma de facilitación de las vías corticoespinales que ocurre a nivel cortical.

## 20 **Sujetos**

Nueve voluntarios sanos (media de edad  $\pm$  D.S. 32.1  $\pm$  5.8 años) participaron en todos los experimentos usando EMT (estimulación transcraneal magnética, en inglés TMS) y seis participaron en los experimentos con estimulación eléctrica. Todos los sujetos dieron su consentimiento informado por escrito. El estudio fue desarrollado de acuerdo a la Declaración de Helsinki y aprobado por el Comité Ético Local.

La estimulación magnética fue desarrollada usando dos estimuladores magnéticos de alta potencia Magstim 200 (Magstim Co., Whitland, UK) conectados al Módulo Bistim durante todas las medidas. Se colocó una bobina en forma

de ocho con un diámetro externo de 9 cm sobre la corteza motora derecha, en una posición de la cabeza óptima para provocar una respuesta motora en el primer dorsal interóseo contralateral. La corriente inducida fluía en dirección posteroanterior. El umbral motor en reposo (RMT) fue definido como el estímulo de mínima intensidad capaz de producir una respuesta motora evocada en reposo (de unos 50  $\mu$ V en el 50 % de los 10 intentos). El umbral motor en activo (AMT) fue definido como el estímulo de mínima intensidad que produce una respuesta motora evocada (en torno a 200  $\mu$ V en el 50 % de los 10 intentos) durante la contracción isométrica del músculo testado al 20 % aproximadamente del máximo. Se mantuvo un nivel constante de contracción voluntaria mediante un osciloscopio visualizador de electromiograma colocado delante del sujeto.

En seis sujetos también practicamos estimulación eléctrica de la corteza motora durante contracción voluntaria. Ésta fue desarrollada con un estimulador Digitimer D180A con una constante de tiempo de 50  $\mu$ s. El cátodo fue colocado en el vertex y el ánodo a 7 cm lateralmente (estimulación anódica). Evaluamos el umbral motor eléctrico en activo definido como el estímulo de mínima intensidad que produce una respuesta motora evocada de unos 200  $\mu$ V en el 50 % de diez intentos durante la contracción voluntaria. 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. Tres de los sujetos experimentaron agitación y ansiedad (este efecto duró una media de 6 horas) y uno sufrió náuseas (durante 24h).



Se comparó el RMT, el  $AMT_{tms}$  y el  $AMT_{tes}$  antes y después de la toma de Rimonabant usando un t-test pareado aplicando la corrección de Bonferroni ( $0.05/3=0.017$ ). Se comparó el ICF antes y después del Rimonabant usando un  
5 t-test pareado.

La administración de Rimonabant redujo significativamente la media de  $AMT_{tms}$  (línea de base  $39 \pm 4\%$  vs  $35.5 \pm 4\%$ ;  $P=0.0008$ ) mientras que el RMT no se vio afectado (línea de base  $48 \pm 6\%$  vs  $46.5 \pm 6\%$   $P=0.0775$ ).

10 La administración de Rimonabant redujo significativamente la media de  $AMT_{tes}$  (línea de base  $19.6 \pm 6\%$  vs  $17.5 \pm 6\%$ ;  $P=0.0164$ ). La administración de Rimonabant incrementó significativamente la media de ICF (línea de base  $117 \pm 21\%$  vs  $+150 \pm 40\%$ ;  $P=0.0212$ ).

15 Rimonabant redujo  $AMT_{tms}$  y  $AMT_{tes}$  pero no presentó efectos sobre el umbral motor en reposo.

RMT y  $AMT_{tms}$  reflejan las propiedades de excitabilidad de las neuronas corticoespinales moduladas intrínsecamente y extrínsecamente (Hallett, 2000;  
20 Ziemann et al, 1998). A nivel cortical,  $AMT_{tms}$  refleja la actividad de una onda descendente: la onda I1 (Di Lázaro et al, 1998). Pero también un cambio en la excitabilidad de la motoneurona espinal puede afectar el  $AMT_{tms}$ . Basándonos en estas consideraciones hemos demostrado que  
25 las ondas I1 o motoneuronas de la médula espinal son facilitadas por el agonista de CB1 Rimonabant.

La estimulación eléctrica transcraneal tiende a activar los axones de las neuronas corticoespinales en la sustancia blanca mientras que la estimulación magnética  
30 activa las mismas fibras transinápticamente (Di Lázaro et al. 1998 a,c, 1999 a,b). Por tanto las respuesta eléctricamente evocadas no son sensibles a cambios en la

excitabilidad cortical como las evocadas por estimulación magnética.

Por tanto, un efecto similar al Rimonabant en las respuestas electromiográficas evocadas por estimulación magnética y eléctrica demuestra que el aumento en la excitabilidad tiene lugar - puede que no exclusivamente - a nivel de los circuitos de la médula espinal. El presente resultado proporciona la primera evidencia de que la excitabilidad de los circuitos motores espinales, comprobada mediante estimulación magnética y eléctrica transcraneal, puede ser incrementada mediante el bloqueo de los receptores CB1 usando Rimonabant. No obstante, es difícil excluir un papel cortical en la presencia de cambios en la excitabilidad de los circuitos motores a nivel espinal usando solo estudios de umbrales mediante estimulación transcraneal.

Otra observación importante es que Rimonabant aumenta la facilitación intracortical. ICF ocurre a nivel cortical por lo que podemos concluir que los resultados presentes proporcionan la primera evidencia de que la excitabilidad de las motoneuronas corticales puede ser incrementada en humanos mediante el bloqueo de CB1 utilizando Rimonabant.

**Reivindicaciones**

1. El uso de un antagonista y/o agonista inverso de receptores CB1 para la preparación de un medicamento para incrementar la excitabilidad de las motoneuronas a nivel cortical y/o del tronco del encéfalo y/o a nivel espinal.

2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para incrementar la actividad de los sistemas de alerta o vigilia ascendentes.

3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para, además, reducir la fatiga.

4. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para, además, permitir o mejorar la recuperación de la función motora en enfermedades del sistema nervioso central.

5. El uso de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque la enfermedad del sistema nervioso central se selecciona del grupo que consiste en ictus, esclerosis múltiple y lesión de la médula espinal.

6. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para, además, permitir o mejorar la recuperación de la función motora en enfermedades del sistema nervioso periférico.

7. El uso de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque la enfermedad del sistema nervioso periférico es una neuropatía motora de los nervios craneales y espinales.

5

8. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque la enfermedad del sistema nervioso periférico es seleccionada del grupo que consta de la parálisis de Bell y el síndrome de Guillain Barré.

10

9. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para, además, reducir la sensación de fatiga en las enfermedades caracterizadas por fatiga excesiva.

15

10. El Uso de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado porque la enfermedad caracterizada por fatiga excesiva es seleccionada del grupo que consta de ictus, esclerosis múltiple y síndrome de fatiga crónica.

20

11. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento, caracterizado porque además produce la mejora temporal de la función motora en enfermedades causadas por disfunción de las motoneuronas.

25

12. El uso de acuerdo con la reivindicación 11 caracterizado porque la enfermedad se selecciona del grupo que consta de Esclerosis Lateral Amiotrófica y Esclerosis Lateral Primaria.

30

13. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para, además, reducir la somnolencia diurna excesiva.

5 14. El uso de acuerdo con la reivindicación 13 caracterizado porque la somnolencia diurna excesiva está asociada con narcolepsia o hipersomnio.

10 15. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para, además, reducir la bradiquinesia y/o hipoquinesia.

15 16. El uso de acuerdo con la reivindicación 15 caracterizado porque el medicamento reduce la bradiquinesia y/o hipoquinesia en la enfermedad de Parkinson y Parkinsonismos.

20 17. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para, además, mejorar la función motora normal.

25 18. El uso de de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para, además, mejorar el entrenamiento de deportistas y acelerar la recuperación de la función después de una lesión.

30 19. El uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado porque el antagonista/agonista inverso de CB1 es Rimonabant.

20. El uso de un antagonista y/o agonista inverso de los receptores CB1 en un método para el tratamiento o la

prevención de un un trastorno médico, comprendiendo dicho uso aumentar la excitabilidad de las motoneuronas a nivel cortical y/o del tronco del encéfalo y/o a nivel espinal.

5

21. El uso de acuerdo con la reivindicación 20, caracterizado porque el método además comprende un aumento de la actividad de los sistemas ascendentes de alerta o vigilia.

10

22. El uso de acuerdo con la reivindicación 20, caracterizado porque el método además comprende una reducción de la fatiga.

15

23. El uso de acuerdo con la reivindicación 20, caracterizado porque el método comprende, además, permitir o mejorar la recuperación de la función motora en las enfermedades del sistema nervioso central.

20

24. El uso de acuerdo con la reivindicación 23 caracterizado porque la enfermedad del sistema nervioso central es seleccionada del grupo que consta de ictus, esclerosis múltiple y lesión de la médula espinal.

25

25. El uso de acuerdo con la reivindicación 20 caracterizado porque el método comprende, además, permitir o mejorar la recuperación de la función motora en enfermedades del sistema nervioso periférico.

30

26. El uso de acuerdo con la reivindicación 25 caracterizado porque la enfermedad del sistema nervioso

periférico es la neuropatía motora de los nervios craneales y espinales.

27. El uso de acuerdo con la reivindicación 25  
5 caracterizado porque la enfermedad del sistema nervioso periférico es seleccionada del grupo que consta de la parálisis de Bell y el síndrome de Guillan Barré.

28. El uso de acuerdo con la reivindicación 20  
10 caracterizado porque el método además comprende una reducción de la sensación de fatiga en enfermedades caracterizadas por fatiga excesiva.

29. El uso de acuerdo con la reivindicación 28  
15 caracterizado porque la enfermedad caracterizada por fatiga excesiva es seleccionada del grupo que consta de ictus, esclerosis múltiple y el síndrome de fatiga crónica.

20 30. El uso de acuerdo con la reivindicación 20 caracterizado porque el método comprende además una mejora temporal de la función motora en enfermedades causadas por trastornos de la motoneurona.

25 31. El uso de acuerdo con la reivindicación 30 caracterizado porque la enfermedad es seleccionada del grupo que consta de Esclerosis Lateral Amiotrófica y Esclerosis Lateral Primaria.

30 32. El uso de acuerdo con la reivindicación 20 caracterizado porque el método comprende además una reducción de la somnolencia diurna excesiva.

33. El uso de acuerdo con la reivindicación 32 donde la somnolencia diurna excesiva está asociada con narcolepsia o hipersomnio.

5

34. El uso de acuerdo con la reivindicación 20 caracterizado porque el método comprende además una reducción de la bradiquinesia y/o hipoquinesia.

10

35. El uso de acuerdo con la reivindicación 34 caracterizado porque el método comprende la reducción de la bradiquinesia e hipoquinesia en la enfermedad de Parkinson y Parkinsonismos.

15

36. El uso de acuerdo con la reivindicación 20 caracterizado porque el método comprende además una mejora de la función motora normal.

20

37. El uso de acuerdo con la reivindicación 20 caracterizado porque el método comprende además una mejora del entrenamiento de los deportistas y acelera la recuperación de la función después de una lesión.

25

38. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 37 caracterizado porque el antagonista / agonista inverso de CB1 es Rimonabant.

30

39. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 caracterizado porque comprende administrar a un paciente una cantidad efectiva de un antagonista y/o agonista del receptor CB1.



40. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para la fabricación de medicamentos que son útiles para el incremento de la excitabilidad de las motoneuronas y en el que en dicho medicamento el antagonista/agonista inverso es Rimonabant.

41. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 caracterizado porque comprende la administración de una cantidad efectiva de un antagonista y/o agonista del receptor CB1, en una forma de administración seleccionada del grupo que comprende administración oral, sublingual, subcutáneo, intramuscular, intravenoso, tópico, local, intratraqueal, intranasal, transdérmico y rectal.

42. El uso de acuerdo la reivindicación 41 caracterizado porque comprende dicho antagonista/agonista inverso es Rimonabant

20

43. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 39 hasta 41 caracterizado porque el antagonista/agonista inverso de CB1 es Rimonabant y es administrado a una dosis diaria de entre alrededor de 2 mg a alrededor de 50 mg.

25

44. El uso de una composición farmacéutica que comprende un antagonista y/o agonista inverso de los receptores CB1, y dicha composición está en una forma seleccionada del grupo consistente en administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, para

30

aumentar la excitabilidad de las neuronas motoras en los niveles cortical y/o del tronco del encéfalo y/o a nivel espinal.

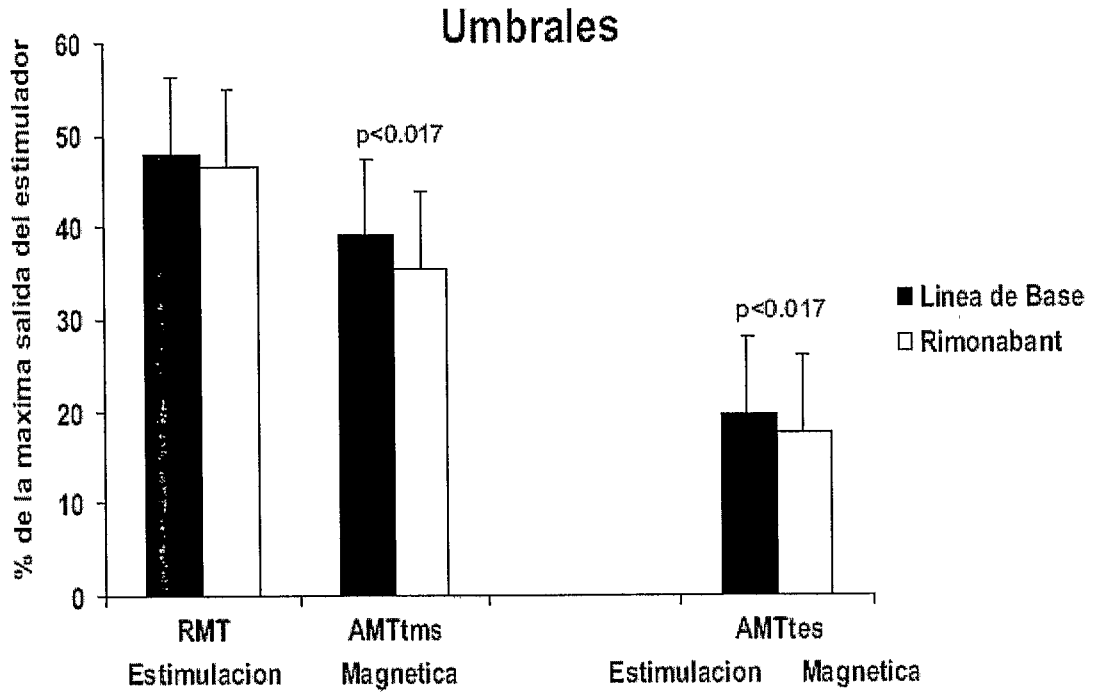


FIGURA 1

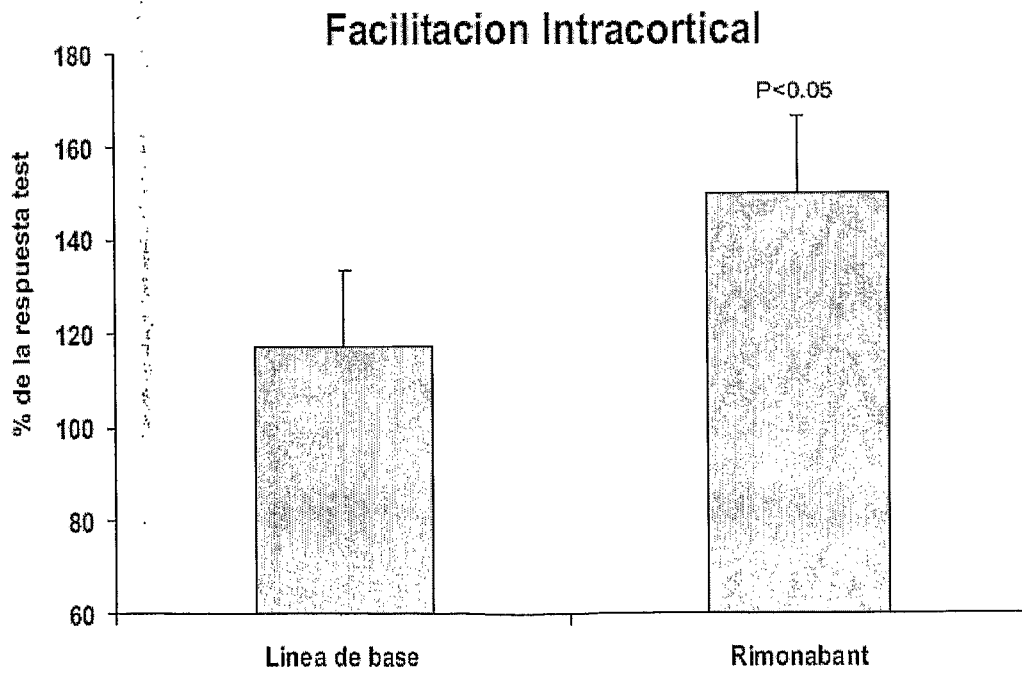


FIGURA 2

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/ ES 2009/000010

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

see extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61k31/00, A61k31/415, A61P25/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

INVENES, EPODOC, WPI, NLP, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, XPESP

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2007021398 A1 (TORRENS ANTONI, QUINTANA JORDI, BUCHMANN HELMUT, DORDAL ALBERT, MAS JOSEP) 25.01.2007. Paragraphs [0516] and [0517].	1-44
X	EP 1743890 A1 (ESTEVE LABOR DR) 17.01.2007. claims 21, 26 and 32.	1-44
X	WO 2006087732 A1 ( CADILA HEALTHCARE LTD) 24.08.2006. Paragraph [0032], claim 16.	1-44

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.</p> <p>“E” earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&amp;” document member of the same patent family</p>
---	--

Date of the actual completion of the international search

30 March 2009 (30.03.2009)

Date of mailing of the international search report

(28/04/2009)

Name and mailing address of the ISA/  
O.E.P.M.

Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.  
Facsimile No. 34 91 3495304

Authorized officer

S. González Peñalba

Telephone No. +34 91 349 30 25

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 20-38, 44  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**Claims 20-38 and 44 relate to a method for treatment of the human or animal body by therapy. The search was carried out taking into consideration the possible effects of the compounds or composition.**
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/ ES 2009/000010

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
US 2007021398 A	25.01.2007	EP 1743888 A	17.01.2007		
		WO 2007009720 A	25.01.2007		
		WO 2007009712 A	25.01.2007		
		WO 2007009711 A	25.01.2007		
		WO 2007009709 A	25.01.2007		
		WO 2007009687 A	25.01.2007		
		WO 2007131538 A	22.11.2007		
		EP 1910302 A	16.04.2008		
		EP 1910300 A	16.04.2008		
		AR 062543 A	19.11.2008		
		US 2008300278 A	04.12.2008		
		-----			
		-----	-----	CA 2612468 A	25.01.2007
				CA 2611366 A	25.01.2007
AU 2006271994 A	25.01.2007				
WO 2007009724 A	25.01.2007				
WO 2007009723 A	25.01.2007				
WO 2007009722 A	25.01.2007				
WO 2007009721 A	25.01.2007				
WO 2007009720 A	25.01.2007				
WO 2007009689 A	25.01.2007				
CA 2611364 A	25.01.2007				
US 2007073056 A	29.03.2007				
MX 2008000738 A	18.03.2008				
MX 2008000737 A	18.03.2008				
MX 2008000736 A	18.03.2008				
KR 20080032157 A	14.04.2008				
EP 1910300 A	16.04.2008				
EP 1910301 A	16.04.2008				
EP 1910339 A	16.04.2008				
EP 1910344 A	16.04.2008				
EP 1917247 A	07.05.2008				
EP 1937668 A	02.07.2008				
CN 101238117 A	06.08.2008				
CN 101248063 A	20.08.2008				
CN 101263120 A	10.09.2008				
US 2008269201 A	30.10.2008				
US 2008293797 A	27.11.2008				
US 2008300278 A	04.12.2008				
JP 2009501182 T	15.01.2009				
JP 2009501181 T	15.01.2009				
JP 2009501183 T	15.01.2009				
US 2009054509 A	26.02.2009				
-----					
WO 2006087732 A	24.08.2006	WO 2006095361 A	14.09.2006		
		EP 1844017 A	17.10.2007		
		EP 1848883 A	31.10.2007		
		CN 101184911 A	21.05.2008		
		US 2008234323 A	25.09.2008		
-----					

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ ES 2009/000010

## CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

**A61K 31/00** (2006.01)

**A61K 31/415** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°  
PCT/ ES 2009/000010

## A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver hoja adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

## B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)  
A61k31/00, A61k31/415, A61P25/00

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, NLP, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, XPESP

## C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
X	US 2007021398 A1 (TORRENS ANTONI, QUINTANA JORDI, BUCHMANN HELMUT, DORDAL ALBERT, MAS JOSEP) 25.01.2007. Párrafos [0516] y [0517].	1-44
X	EP 1743890 A1 (ESTEVE LABOR DR) 17.01.2007. Reivindicaciones 21, 26 y 32.	1-44
X	WO 2006087732 A1 (CADILA HEALTHCARE LTD) 24.08.2006. Párrafo [0032], reivindicación 16.	1-44

En la continuación del Recuadro C se relacionan otros documentos  Los documentos de familias de patentes se indican en el Anexo

<p>* Categorías especiales de documentos citados:</p> <p>“A” documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.</p> <p>“E” solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.</p> <p>“L” documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).</p> <p>“O” documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.</p> <p>“P” documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.</p>	<p>“T” documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.</p> <p>“X” documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.</p> <p>“Y” documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.</p> <p>“&amp;” documento que forma parte de la misma familia de patentes.</p>
--	--

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. <b>30 Marzo 2009 (30.03.2009)</b>	Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional <b>28 de Abril de 2009 (28/04/2009)</b>
Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M. Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España. N° de fax 34 91 3495304	Funcionario autorizado <b>S. González Peñalba</b> N° de teléfono +34 91 349 30 25



# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/ ES 2009/000010

## Recuadro II Observaciones cuando se estime que algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de búsqueda (continuación del punto 2 de la primera hoja)

Este informe de búsqueda internacional no se ha realizado en relación a ciertas reivindicaciones según el Artículo 17.2.a) por los siguientes motivos:

1.  Las reivindicaciones N°s: 20-38, 44 se refieren a un objeto con respecto al cual esta Administración no está obligada a proceder a la búsqueda, a saber: Las reivindicaciones 20-38, 44 se refieren a un método de tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal. La búsqueda se ha realizado considerando los posibles efectos de los compuestos/ de la composición.
2.  Las reivindicaciones N°s: se refieren a elementos de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos establecidos, de tal modo que no pueda efectuarse una búsqueda provechosa, concretamente:
3.  Las reivindicaciones N°s: son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de conformidad con los párrafos segundo y tercero de la Regla 6.4.a).

## Recuadro III Observaciones cuando falta unidad de invención (continuación del punto 3 de la primera hoja)

La Administración encargada de la búsqueda internacional ha detectado varias invenciones en la presente solicitud internacional, a saber:

1.  Dado que todas las tasas adicionales requeridas han sido satisfechas por el solicitante dentro del plazo, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda.
2.  Dado que todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda podrían serlo sin realizar un esfuerzo que justifique tasas adicionales, esta Administración no requirió el pago de tasas adicionales.
3.  Dado que tan sólo una parte de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha dentro del plazo por el solicitante, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende solamente aquellas reivindicaciones respecto de las cuales han sido satisfechas las tasas, concretamente las reivindicaciones N°s:
4.  Ninguna de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha por el solicitante dentro de plazo. En consecuencia, el presente informe de búsqueda de tipo internacional se limita a la invención mencionada en primer término en las reivindicaciones, cubierta por las reivindicaciones N°s:

### Indicación en cuanto a la protesta

- Se acompañó a las tasas adicionales la protesta del solicitante y, en su caso, el pago de una tasa de protesta.
- Se acompañó a las tasas adicionales la protesta del solicitante, pero la tasa de protesta aplicable no se pagó en el plazo establecido para ello.
- El pago de las tasas adicionales no ha sido acompañado de ninguna protesta.

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional N°

PCT/ES 2009/000010

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación		
US 2007021398 A	25.01.2007	EP 1743888 A	17.01.2007		
		WO 2007009720 A	25.01.2007		
		WO 2007009712 A	25.01.2007		
		WO 2007009711 A	25.01.2007		
		WO 2007009709 A	25.01.2007		
		WO 2007009687 A	25.01.2007		
		WO 2007131538 A	22.11.2007		
		EP 1910302 A	16.04.2008		
		EP 1910300 A	16.04.2008		
		AR 062543 A	19.11.2008		
		US 2008300278 A	04.12.2008		
		-----	-----	-----	-----
		-----	-----	CA 2612468 A	25.01.2007
				CA 2611366 A	25.01.2007
AU 2006271994 A	25.01.2007				
WO 2007009724 A	25.01.2007				
WO 2007009723 A	25.01.2007				
WO 2007009722 A	25.01.2007				
WO 2007009721 A	25.01.2007				
WO 2007009720 A	25.01.2007				
WO 2007009689 A	25.01.2007				
CA 2611364 A	25.01.2007				
US 2007073056 A	29.03.2007				
MX 2008000738 A	18.03.2008				
MX 2008000737 A	18.03.2008				
MX 2008000736 A	18.03.2008				
KR 20080032157 A	14.04.2008				
EP 1910300 A	16.04.2008				
EP 1910301 A	16.04.2008				
EP 1910339 A	16.04.2008				
EP 1910344 A	16.04.2008				
EP 1917247 A	07.05.2008				
EP 1937668 A	02.07.2008				
CN 101238117 A	06.08.2008				
CN 101248063 A	20.08.2008				
CN 101263120 A	10.09.2008				
US 2008269201 A	30.10.2008				
US 2008293797 A	27.11.2008				
US 2008300278 A	04.12.2008				
JP 2009501182 T	15.01.2009				
JP 2009501181 T	15.01.2009				
JP 2009501183 T	15.01.2009				
US 2009054509 A	26.02.2009				
-----	-----	-----	-----		
WO 2006087732 A	24.08.2006	WO 2006095361 A	14.09.2006		
		EP 1844017 A	17.10.2007		
		EP 1848883 A	31.10.2007		
		CN 101184911 A	21.05.2008		
		US 2008234323 A	25.09.2008		
-----	-----	-----	-----		

**CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD**

***A61K 31/00*** (2006.01)

***A61K 31/415*** (2006.01)

***A61P 25/00*** (2006.01)