



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 200 184**

⑤① Int. Cl.7: **A61K 31/195**

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud: **97932617 .0**

⑧⑥ Fecha de presentación: **16.07.1997**

⑧⑦ Número de presentación de la solicitud: **0934061**

⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **11.08.1999**

⑤④ Título: **Isobutilgaba y sus derivados usados para el tratamiento del dolor.**

③⑩ Prioridad: **24.07.1996 US 22337 P**

④⑤ Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2004

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2004

⑦③ Titular/es: **Warner-Lambert Company LLC.**
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950, US

⑦② Inventor/es: **Singh, Lakhbir**

⑦④ Agente: **Díez de Rivera y Elizaburu, Ignacio**

ES 2 200 184 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

Isobutilgaba y sus derivados para el tratamiento del dolor.

5 Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere al uso de análogos de ácido glutámico y ácido gammaaminobutírico (GABA) en la terapia del dolor, como compuestos que presentan acción analgésica/ antihiperalgésica. Las ventajas del uso de los compuestos incluyen el descubrimiento de que el uso repetido no conduce a tolerancia ni tampoco hay una tolerancia cruzada entre morfina y los compuestos.

Los compuestos de la invención se conocen como agentes útiles en terapias anticonvulsivas para trastornos del sistema nervioso central tales como epilepsia, corea de Huntington, isquemia cerebral, enfermedad de Parkinson, disquinesia tardía, y espasticidad. También se ha sugerido que los compuestos se pueden utilizar como antidepresivos, ansiolíticos y antisicóticos. Véase el documento WO 92/09560 (Unites States Con N° de Serie 618.692 presentado el 27 de Noviembre de 1990) y el documento WP 93/23383 (United States Con N° de Serie 886.080, presentado el 20 de Mayo de 1992).

20 Compendio de la invención

La presente invención es un método para usar un compuesto de Fórmula I, indicada a continuación, en el tratamiento del dolor, especialmente para el tratamiento de trastornos de dolor crónico. Tales trastornos incluyen, pero no están limitados a: dolor inflamatorio, dolor post-operatorio, dolor osteoartístico asociado con cáncer metastático, neuralgia trigeminal, neuralgia aguda herpética y postherpética, neuropatía diabética, causalgia, avulsión del plexo braquial, neuralgia occipital, distrofia simpática refleja, fibromialgia, gota, dolor del miembro fantasma, dolor de quemadura y otros síndromes de dolor neurálgico, neuropático e idiopático.

Dicho compuesto son los de fórmula I



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la que:

R_1 es un alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

R_2 es un hidrógeno o metilo; y

R_3 es un hidrógeno, metilo, o carboxilo.

En la invención se incluyen los diastereómeros y enantiómeros de los compuestos de Fórmula I.

Los compuestos preferidos de la invención son aquellos de acuerdo con la reivindicación 1 en los que R_3 y R_2 son hidrógeno, y R_1 es $-(CH_2)_{0-2}-iC_4H_9$ como un isómero (R), (S) o (R,S).

Los compuestos más preferidos de la invención son el ácido (S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico y el ácido 3-aminometil-5-metil-hexanoico.

Descripción breve de los dibujos

Figura 1

Efecto de la gabapentina (ácido 1-(aminometil)-ciclohexanoacético), el CI-1008 (ácido (S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico), y el ácido 3-aminometil-5-metil-hexanoico en el test de formalina de pata de la rata

Los compuestos en ensayo fueron administrados por vía subcutánea 1 hora antes de una inyección intraplantar de $50 \mu L$ de formalina. Se registró el tiempo empleado de lamido/mordido de la pata inyectada durante las fases temprana y tardía. Los resultados se muestran como la media \pm EEM de 6 a 8 animales por grupo. * $P < 0,05$ y ** $P < 0,01$ significativamente diferentes de los controles tratados con el vehiculizante (ANOVA seguido por la prueba t de Dunnett).

65

Figura 2

Efecto de la gabapentina y el CI-1008 sobre la hiperalgesia mecánica inducida por carragenina

5 Se midieron los umbrales nociceptivos de presión en la rata usando el ensayo de presión de la pata. Las mediciones de la Línea Base (BL) se tomaron antes de que se administrara a los animales 100 μ L de carragenina al 2% mediante inyección intraplantar. Los resultados se muestran como la media (\pm EEM) de 8 animales por grupo. Se administró por vía subcutánea gabapentina (GP), CI-1008, o morfina (MOR; 3mg/kg), 3,5 horas después de la carragenina. *P<0,05 y **P<0,01 significativamente diferentes del grupo control con vehiculizante al mismo punto de tiempo (ANOVA seguido de la prueba t de Dunnett).

Figura 3

Efecto de la gabapentina y el CI-1008 sobre la hiperalgesia térmica inducida por carragenina

15 Se midieron los umbrales nociceptivos térmicos en la rata usando el aparato de Hargreaves. Se tomaron las mediciones de la Línea Base (BL) antes de administrar a los animales 100 μ L de carragenina al 2% mediante inyección intraplantar. Los resultados se muestran como la media (\pm EEM) de 8 animales por grupo. Se administró por vía subcutánea Gabapentina (GP) o CI-1008, 2,5 horas después de la carragenina. *P<0,05 y **P<0,01 significativamente diferentes del grupo control con vehiculizante al mismo punto de tiempo (ANOVA seguido de la prueba t de Dunnett).

Figura 4

Efecto de la (a) morfina, (b) gabapentina, y (c) S-(+)-3-isobutilgaba sobre la hiperalgesia térmica en el modelo de dolor post-operatorio de rata

25 Se administró Gabapentina o S-(+)-3-isobutilgaba 1 hora antes de la intervención quirúrgica. La morfina se administró 0,5 horas antes de la intervención quirúrgica. Se determinaron los estados latentes térmicos de retraimiento de pata (PWL) tanto para las patas ipsilaterales como para las contralaterales usando el ensayo plantar de rata. Para mayor claridad, no se muestran los datos de pata contralateral de animales tratados con el fármaco. Se tomaron las mediciones de la Línea Base (BL) antes de la intervención quirúrgica y el PWL se valoró de nuevo a las 2, 24, 48, y 72 horas post-intervención quirúrgica. Los resultados se expresan como la media de los PWL(s) de 8 a 10 animales por grupo (las barras verticales representan \pm EEM). *P<0,05 **P<0,01 significativamente diferentes (ANOVA seguida de la prueba t de Dunnett), comparando la pata ipsilateral de los grupos tratados con el fármaco con la pata ipsilateral del grupo tratado con el vehiculizante a cada punto de tiempo. En la figura, - ● - es vehiculizante contralateral, - O - es vehiculizante ipsilateral, - - es 1 mg/kg de morfina, - - es 3, y - - es 6 para morfina en 4a. En 4b, - - es 3, - - es 10, y - - es 30 para gabapentina. En 4c, - - es 3 mg/kg, - - es 10, y - - es 30 para S-(+)-isobutilgaba.

Figura 5

Efecto de la (a) morfina, (b) gabapentina, y (c) S-(+)-3-Isobutilgaba sobre la alodinia táctil en el modelo de dolor post-operatorio de rata

40 Se administró Gabapentina o S-(+)-3-isobutilgaba 1 hora antes de la intervención quirúrgica. La morfina se administró 0,5 horas antes de la intervención quirúrgica. Se determinaron los umbrales de retraimiento de pata a los filamentos de von Frey tanto para pata ipsilateral como para pata contralateral. Para mayor claridad, no se muestran los datos de la pata contralateral para animales tratados con la droga. Se tomaron las mediciones de la Línea Base (BL) antes de la intervención quirúrgica, y se valoraron de nuevo los umbrales de retraimiento a las 3, 25, 49, y 73 horas post-intervención quirúrgica. Los resultados se expresan como la fuerza media (g) requerida para provocar una retraimiento de pata en 8 a 10 animales por grupo (las barras verticales representan el primer y tercer cuartiles). *P<0,05 significativamente diferente (prueba t de Mann Whitney) comparando la pata ipsilateral de los grupos tratados con el fármaco con la pata ipsilateral del grupo tratado con vehiculizante a cada punto de tiempo. En la figura 5, - ● - es vehiculizante contralateral, -O- es vehiculizante ipsilateral. Para la morfina (5a), - - es 1 mg/kg, - - es 3, y - - es 16.

55 En 5b para gabapentina y S-(+)-3-isobutilgaba, - - es 3 mg/kg, - - es 10, y - - es 30.

Figura 6

Efecto de la S-(+)-3-isobutilgaba sobre la permanencia de (a) la hiperalgesia térmica y (b) la alodinia táctil en el modelo de dolor post-operatorio de rata

65 Se administró S-(+)-3-Isobutilgaba (S-(+)-IBG) 1 hora después de la intervención quirúrgica. Los estados latentes térmicos de retraimiento de pata, que se determinaron usando el ensayo plantar de rata, y los umbrales de retraimiento de pata a los filamentos de von Frey, se determinaron en grupos separados de animales tanto para las patas ipsilaterales como para las contralaterales. Para mayor claridad, solamente se muestran los datos de la pata ipsilateral. Se tomaron las mediciones de la Línea Base (BL) antes de la intervención quirúrgica y se valoraron de nuevo los umbrales de retraimiento hasta las 6 horas post-intervención quirúrgica. Para la hiperalgesia térmica, los resultados se expresan como la media de PWL(s) de 6 animales por grupo (las barras verticales representan \pm EEM), *P<0,05 **P<0,01

significativamente diferentes (prueba t impar), comparando la pata ipsilateral del grupo tratado con el fármaco con la pata ipsilateral del grupo tratado con vehiculizante (Veh - O -) a cada punto de tiempo. Para la alodinia táctil los resultados se expresan como la fuerza media (g) requerida para provocar un retraimiento de pata en 6 animales por grupo (las barras verticales representan el primer y tercer cuartiles). *P<0,05 significativamente diferente (prueba t de Mann Whitney), comparando la pata ipsilateral del grupo tratado con el fármaco con la pata ipsilateral del grupo tratado con vehiculizante a cada punto de tiempo. - ● - es S-(+)-IBG a 30 mg/kg.

Descripción detallada

La presente invención es un método para usar un compuesto de la anteriormente indicada Fórmula I como un analgésico en el tratamiento del dolor tal y como se enumeró anteriormente. Se incluye especialmente: dolor, tal como dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor por cáncer, dolor post-operatorio, y dolor idiopático que es un dolor de origen desconocido, por ejemplo, el dolor del miembro fantasma. El dolor neuropático es causado por lesión o infección de los nervios sensoriales periféricos. Ello incluye, pero no está limitado a los dolores de traumas de los nervios periféricos, herpes por infección vírica, diabetes mellitus, causalgia, avulsión del plexo, neuroma, amputación de un miembro y vasculitis. El dolor neuropático también es causado por daños en los nervios por alcoholismo crónico, infección del virus de inmunodeficiencia humana, hipotiroidismo, uremia o por deficiencias en vitaminas. El dolor neuropático incluye, pero no está limitado, al dolor causado por lesiones en los nervios tales como, por ejemplo, el dolor que sufren los diabéticos.

Se sabe que las enfermedades enumeradas anteriormente son deficientemente tratadas por los analgésicos comercializados actualmente tales como los narcóticos o los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), debido a la insuficiente eficacia o a los efectos secundarios.

Los términos usados en la Fórmula I son, por ejemplo, alquilo que se refiere a metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, isopentilo y neopentilo, así como también aquellos que se le ocurriría a un experto en la técnica.

El término "cicloalquilo" está referido a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Los compuestos de la presente invención pueden formar sales farmacéuticamente aceptables tanto con ácidos orgánicos e inorgánicos como con bases. Por ejemplo, se preparan las sales de adición de ácidos, de los compuestos básicos, bien por disolución de la base libre en disolución acuosa o en disolución agua-alcohol o bien en otros disolventes adecuados que contienen el ácido apropiado y aislando la sal por evaporación de la disolución. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son los hidrocloruros, hidrobromuros, hidrosulfatos, etc. así como también las sales de sodio, potasio, magnesio, etc.

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o varios átomos de carbono asimétricos. La invención incluye a los diastereómeros o enantiómeros individuales, y a las mezclas de éstos. Los diastereómeros o enantiómeros individuales pueden prepararse o aislarse por métodos ya bien conocidos en la técnica.

El método para la formación de los ácidos 3-alquil-4-aminobutanoico a partir de los ésteres 2-alquenoico se prepara a partir de los aldehídos comercialmente disponibles y del malonato de monoetilo por la reacción de Knoevenagel (Kim Y.C., Cocolase G.H., *J.Med.Chem.*, 1965:8509), con la excepción del 4,4-dimetil-2-pentanoato de etilo. Este compuesto se preparó a partir del 2,2-dimetilpropanal y del litioacetato de etilo, seguido por la deshidratación del β -hidroxiéster con cloruro de fosforilo y piridina. La adición de Michael de nitrometano a compuestos α,β -insaturados mediado por 1,1,3,3-tetrametilguanidina o 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) proporcionó 4-nitroésteres con buenos rendimientos.

Aunque los nitrocompuestos alifáticos normalmente se reducen bien por hidrogenación catalítica a alta presión por hidrogenación de transferencia catalizada por metal, o bien por los métodos recientemente introducidos de hidrogenolisis con formiato de amonio o borohidruro de sodio y paladio como catalizadores, los solicitantes han encontrado que los ésteres 4-nitrocarboxílicos pueden reducirse casi cuantitativamente a los correspondientes ésteres 4-aminocarboxílicos por hidrogenación, usando paladio al 10% sobre carbono como catalizadores en ácido acético a temperatura ambiente y a presión atmosférica. Los aminoésteres producidos se sometieron a hidrólisis ácida para proporcionar los compuestos inventivos del asunto con buenos rendimientos. Este procedimiento proporciona acceso a una variedad de ácidos 3-alquil-4-aminobutanoicos, tal como los enumerados en las Tablas 1 y 2 como ejemplos, y por eso, es ventajoso en comparación con los métodos usados previamente.

Cuando el material de partida no estaba disponible comercialmente, la secuencia de síntesis se inició con el alcohol correspondiente, que se oxidó al aldehído por el método de Corey, et al., *Tetrahedrom. Lett.*, 1975:2647-2650.

Los compuestos preparados por los métodos de síntesis pueden usarse en composiciones farmacéuticas como agentes en el tratamiento del dolor cuando se usa una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los fármacos pueden usarse en un método para el tratamiento de tales dolencias en mamíferos, incluyendo a los seres humanos que sufren las mismas, mediante la administración a tales mamíferos de una cantidad eficaz del compuesto como se describió anteriormente en forma de dosis únicas.

ES 2 200 184 T3

El compuesto farmacéutico, preparado de acuerdo con la presente invención, puede prepararse y administrarse en una amplia variedad de formas de dosificación, bien por vías de administración oral o parenteral. Por ejemplo, estas composiciones farmacéuticas se pueden preparar en vehículos estériles farmacéuticamente aceptables que son sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, saquitos, y supositorios. Otras preparaciones en forma sólida y líquida podrían ser preparadas de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica y administrados por vía oral en una formulación apropiada, o por vía parenteral tal como por inyección intravenosa, intramuscular, o subcutánea, como una formulación líquida.

La cantidad de compuesto activo en una unidad de dosis de preparación puede variarse o ajustarse desde 1 mg hasta aproximadamente 300 mg/kg diarios, basado en un paciente medio de 70 kg. Es preferido un intervalo de dosis diaria de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg/kg. Sin embargo, la dosificación puede variar dependiendo del requerimiento del paciente, la gravedad de la enfermedad que se está tratando, y el compuesto que se está empleando. La determinación de la dosificación correcta para situaciones particulares está dentro del conocimiento de la técnica.

15 *Efectos de la gabapentina, el CI-1008, y el ácido 3-aminometil-5-metil-hexanoico en el test de formalina de la pata de rata*

Las ratas macho Sprague-Dawley (70-90 g) se habituaron a las cámaras de observación de plexiglás (24 cm x 24 cm x 24 cm) durante al menos 15 minutos anteriores a la prueba. El lamido y mordido de la pata trasera inducido por la Formalina se inició mediante una inyección subcutánea de 50 μ L de una disolución de formalina al 5% (5% de formaldehído en disolución salina isotónica) en la superficie plantar de la pata trasera izquierda. Inmediatamente seguido de la inyección de formalina, se registró el lamido/mordido de la pata trasera inyectada, cada 5 minutos durante 60 minutos. Los resultados se expresan como la media combinada del tiempo de lamido/mordido para la fase temprana (0-10 minutos) y para la fase tardía (10-45 minutos).

La administración subcutánea de gabapentina (10-300 mg/kg) o CI-1008 (1-100 mg/kg) 1 hora antes de la de formalina bloqueó, dependientemente de la dosis, el comportamiento de lamido/mordido durante la fase tardía de la respuesta a la formalina, con las dosis eficaces mínimas (MED) de 30 y 10 mg/kg respectivamente (Figura 1). Sin embargo, ninguno de los compuestos afectó a la fase temprana a ninguna de las dosis probadas. Una administración similar del ácido 3-aminometil-5-metil-hexanoico solamente causó un modesto bloqueo de la fase tardía a 100 mg/kg.

Efectos de la gabapentina y el CI-1008 sobre la hiperalgesia inducida por carragenina

En el día del ensayo, se tomaron de 2 a 3 mediciones de la línea base antes de que se administrara a las ratas (Sprague-Dawley macho 70-90 g) 100 μ L de carragenina al 2% mediante inyección intraplantar en la pata trasera derecha. Se administró a los animales dosis de la droga del test después de desarrollar el máximo de hiperalgesia. Se usaron grupos separados de animales para los estudios de hiperalgesia mecánica y térmica.

A. Hiperalgesia mecánica

Se midieron los umbrales nociceptivos de presión en el ensayo de presión de la pata de rata usando un analgesímetro (Ugo Basile). Se fijó un punto de corte de 250 g para impedir cualquier daño a la pata. La inyección intraplantar de carragenina causó una reducción en el umbral nociceptivo de presión entre 3 y 5 horas después de la inyección, lo cual indica la inducción de hiperalgesia. La morfina (3 mg/kg, subcutánea) causó un bloqueo completo de la hiperalgesia (Figura 2). La Gabapentina (3-300 mg/kg, por vía subcutánea) y el CI-1008 (1-100 mg/kg, por vía subcutánea) antagonizaron dependientemente de la dosis la hiperalgesia con un MED de 10 y 3 mg/kg respectivamente (Figura 2).

B. Hiperalgesia térmica

Se obtuvo la Línea Base (PWL) de los estados latentes de retraimiento de pata para cada rata usando el modelo de Hargreaves. Se inyectó carragenina como se describió anteriormente. Se ensayó la hiperalgesia térmica en los animales a las 2 horas posteriores a la administración de carragenina. Se administró por vía subcutánea Gabapentina (10-100 mg/kg) o CI-1008 (1-30 mg/kg) 2,5 horas después de la carragenina, y se valoraron de nuevo el PWL a las 3 y 4 horas posteriores a la administración de carragenina. La carragenina provocó una reducción significativa en los estados latentes de retraimiento de pata a las 2, 3 y 4 horas siguientes a la inyección, lo cual indica la inducción de hiperalgesia térmica (Figura 3). La Gabapentina y el CI-1008 antagonizaron dosis dependientemente la hiperalgesia con un MED de 30 y 3 mg/kg (Figura 3).

Estos datos muestran que la gabapentina y el CI-1008 son eficaces en el tratamiento del dolor inflamatorio.

El ensayo de Bennett G.J. proporciona un modelo animal de una mononeuropatía periférica en rata que provoca trastornos de sensación de dolor como aquellos vistos en el hombre (Pain, 1988;33:87-107).

El ensayo de Kim S.H., et al., proporciona un modelo experimental para la neuropatía periférica producida por ligación del nervio espinal segmentado en rata (Pain, 1990;50:355-363).

Se ha descrito un modelo de dolor post-operatorio de rata (Brennan et al., 1996). Este supone una incisión en la piel, la fascia, y el músculo de la zona plantar de la pata trasera. Esto conduce a una inducción de hiperalgesia mecánica

cuantificable y reproducible que dura varios días. Se ha sugerido que este modelo manifiesta algunas similitudes con el estado de dolor post-operatorio humano. En el presente estudio hemos examinado y comparado las actividades de la gabapentina y de la S-(+)-3-isobutilgaba con la morfina en este modelo de dolor post-operatorio.

5 Métodos

En todos los experimentos se usaron ratas Sprague-Dawley macho (250-300 g), obtenidas por Bantin y Kingmen (Hull, U.K.). Antes de la intervención quirúrgica, los animales se guardaron en grupos de 6 bajo un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas (encendido a las 07 horas 00 minutos) con comida y agua *ad libitum*. Posteriormente a la operación se guardaron, bajo las mismas condiciones, los animales en parejas sobre lechos "Aqua-sorb" que constan de láminas de celulosa (Beta Medical and Scientific, Sale, U.K.). Todos los experimentos se llevaron a cabo mediante un observador ciego a los tratamientos con el fármaco.

Intervención quirúrgica

Se anestesió a los animales con isoflurano al 2% y una mezcla O₂/NO₂ en relación 1,4 que se mantuvo durante la intervención quirúrgica vía cono nasal. Se preparó la superficie plantar de la pata trasera derecha con etanol al 50%, y se hizo una incisión longitudinal de 1 cm a través de la piel y la fascia, que comenzaba a 0,5 cm del borde del talón y se extendía hacia los dedos del pie. Se elevó el músculo plantar usando forceps y se le hizo una incisión longitudinalmente. La herida se cerró usando dos suturas simples de seda trenzada con una aguja FST-02. La zona de la herida se cubrió con Terramicina en spray y Auromicina en polvo. Posteriormente a la operación, ninguno de los animales manifestó ninguna señal de infección en las heridas que curaron bien después de 24 horas. Se quitaron las suturas después de 48 horas.

25 Evaluación de la hiperalgesia térmica

Se valoró la hiperalgesia térmica usando el ensayo plantar de rata (Ugo Basile, Italia) que sigue un método modificado de Hargreaves, et al., 1988. Las ratas se habituaron a los aparatos, los cuales consistían en 3 cajas individuales de plexiglás en una mesa de cristal elevada. Se situó una fuente móvil de calor radiante debajo de la mesa y se enfocó hacia la pata trasera y se registraron los estados latentes de retraimiento de pata (PWL). Había un punto de corte automático de 22,5 segundos para prevenir el daño tisular. Se tomaron los PWLs de 2 a 3 veces para ambas patas traseras de cada animal, cuya media representó la línea base para las patas traseras derechas e izquierdas. Los aparatos se calibraron para dar un PWL de aproximadamente 10 segundos. Los PWL(s) se valoraron de nuevo siguiendo el mismo protocolo anteriormente indicado a las 2, 24, 48 y 72 horas siguientes a la operación.

35 Evaluación de la alodinia táctil

Se midió la alodinia táctil usando los filamentos de Semmes-Weinstein von Frey (Stoelting, Illinois, U.S.A.). Se colocaron los animales dentro de jaulas de fondo de malla de alambre que permiten el acceso a la cara inferior de sus patas. Los animales se habituaron a este ambiente previamente al comienzo del experimento. La alodinia táctil se ensayó tocando la superficie plantar de la pata trasera de los animales con filamentos de von Frey en orden ascendente de fuerza (0,7, 1,2, 1,5, 2, 3,6, 5,5, 8,5, 11,8, 15,1, y 29 g) hasta que se provocó una respuesta en forma de retraimiento de pata. Se aplicó cada filamento de von Frey a la pata durante 6 segundos, o hasta que se obtuvo una respuesta. Una vez que se estableció una respuesta en forma de retraimiento, se volvió a ensayar la pata, comenzando con el próximo filamento de von Frey en orden descendente hasta que no se obtuvo respuesta. La fuerza más alta de 29 g elevó la pata provocando también una respuesta, esto representó el punto de corte. En cada animal se ensayaron las dos patas de esta manera. La cantidad más pequeña de fuerza requerida para provocar una respuesta se registró como el umbral de retraimiento en gramos. Cuando se administraron los compuestos antes de la intervención quirúrgica, se usaron los mismos animales para estudiar los efectos del fármaco sobre la alodinia táctil y sobre la hiperalgesia térmica, siendo ensayado cada animal para alodinia táctil 1 hora después que para hiperalgesia térmica. Se usaron grupos separados de animales para el estudio de la alodinia táctil y la hiperalgesia térmica cuando se administró la S-(+)-3-isobutilgaba después de la intervención quirúrgica.

Estadísticas

Los datos obtenidos para la hiperalgesia térmica se sometieron a una ANOVA unidireccional (análisis de varianza) seguido de una prueba t de Dunnett. Los resultados obtenidos para la alodinia táctil con los filamentos de von Frey se sometieron a una prueba t individual de Mann Whitney.

60 Resultados

Una incisión del músculo plantar de la rata condujo a una inducción de hiperalgesia térmica y de alodinia táctil. Ambas respuestas nociceptivas llegaron al máximo dentro de la hora siguiente a la intervención quirúrgica y se mantuvieron durante 3 días. Durante el periodo experimental, todos los animales permanecieron con buena salud.

65

ES 2 200 184 T3

Efecto de la gabapentina, la S-(+)-3-isobutilgaba y la morfina, administrados antes de la intervención quirúrgica sobre la hiperalgesia térmica

5 La administración de la dosis individual de gabapentina 1 hora antes de la intervención quirúrgica (3-30 mg/kg, por vía subcutánea) bloqueó dependientemente de la dosis el desarrollo de la hiperalgesia térmica con una MED de 30 mg/kg (Figura 1b). La dosis más alta de 30 mg/kg de gabapentina impidió la respuesta hiperalgésica durante 24 horas (Figura 1b). Una administración similar de S-(+)-3-isobutilgaba impidió también dependientemente de la dosis (3-30 mg/kg, por vía subcutánea) el desarrollo de la hiperalgesia térmica con una MED de 3 mg/kg (Figura 1c). La dosis de 30 mg/kg de S-(+)-3-isobutilgaba fue eficaz hasta 3 días (Figura 1c). La administración de morfina 0,5 horas antes de la intervención quirúrgica antagonizó dependientemente de la dosis (1-6 mg/kg, subcutánea) el desarrollo de la hiperalgesia térmica con una MED de 1 mg/kg (Figura 1a). Este efecto se mantuvo durante 24 horas (Figura 1a).

Efectos de la gabapentina, la S-(+)-3-isobutilgaba y la morfina, administradas antes de la intervención quirúrgica sobre la alodinia táctil

15 El efecto de los fármacos en el desarrollo de la alodinia táctil se determinó en los mismos animales usados anteriormente para la hiperalgesia térmica. Se dejó transcurrir una hora entre los ensayos de hiperalgesia térmica y de alodinia táctil. La Gabapentina impidió dependientemente de la dosis el desarrollo de la alodinia táctil con un MED de 10 mg/kg. Las dosis de gabapentina de 10 y 30 mg/kg fueron eficaces durante 25 y 49 horas respectivamente (Figura 2b). La S-(+)-3-isobutilgaba bloqueó también, dependientemente de la dosis, (3-30 mg/kg) el desarrollo de la respuesta de alodinia con una MED de 10 mg/kg (Figura 2c). Este bloqueo de la respuesta nociceptiva se mantuvo durante 3 días con la dosis de 30 mg/kg de S-(+)-3-isobutilgaba (Figura 2c.). Por el contrario, la morfina (1-6 mg/kg) solamente previno el desarrollo de la alodinia táctil durante 3 horas post-intervención quirúrgica con la dosis más alta de 6 mg/kg (Figura 2a).

Efecto de la S-(+)-3-isobutilgaba administrada 1 hora después de la intervención quirúrgica sobre la alodinia táctil y la hiperalgesia térmica

30 La alodinia y la hiperalgesia alcanzaron el máximo en 1 hora en todos los animales y se mantuvieron durante las siguientes 5 a 6 horas. La administración subcutánea de 30 mg/kg de S-(+)-3-isobutilgaba 1 hora después de la intervención quirúrgica bloqueó la permanencia de alodinia táctil y de hiperalgesia térmica durante 3 a 4 horas. Después de este tiempo, ambas respuestas nociceptivas volvieron a los niveles control indicando una desaparición de las acciones antihiperalgésica y antialodínica (Figura 3).

35 La gabapentina y la S-(+)-3-isobutilgaba no afectaban al PWL en el ensayo de la hiperalgesia térmica ni a los resultados de alodinia táctil en la pata contralateral hasta la dosis más alta ensayada en cada uno de los experimentos. Por el contrario, la morfina (6 mg, por vía subcutánea) incrementó el PWL de la pata contralateral en el ensayo de hiperalgesia térmica (no se muestran los datos).

40 Los resultados presentados aquí muestran que la incisión del músculo plantar de la rata induce hiperalgesia térmica y alodinia táctil durante al menos 3 días. Los principales descubrimientos del presente estudio son que la gabapentina y la S-(+)-3-isobutilgaba son igualmente eficaces para bloquear ambas respuesta nociceptivas. Por el contrario, se encontró que la morfina era más eficaz contra la hiperalgesia térmica que contra la alodinia táctil. Además, la S-(+)-3-isobutilgaba bloqueó completamente la inducción y la permanencia de la alodinia y la hiperalgesia.

45

50

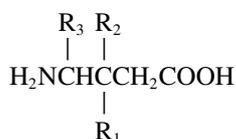
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de Fórmula I



I

o una sal, diastereómero o enantiómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R₁ es un alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

R₂ es hidrógeno o metilo; y

R₃ es hidrógeno, metilo o carboxilo

para la preparación de una composición farmacéuticamente para el tratamiento del dolor.

2. Uso, según la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de Fórmula I, en la que R₃ y R₂ son hidrógeno, y R₁ es -(CH₂)₀₋₂-iC₄H₉ como un isómero (R), (S), o (R,S).

3. Uso, según la reivindicación 1, en el que el compuesto se denomina ácido (S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico y ácido 3-aminometil-5-metil-hexanoico.

4. Uso, según la reivindicación 1, en el que el dolor es dolor inflamatorio.

5. Uso, según la reivindicación 1, en el que el dolor es dolor neuropático.

6. Uso, según la reivindicación 1, en el que el dolor es dolor de cáncer.

7. Uso, según la reivindicación 1, en el que el dolor es dolor post-operatorio.

8. Uso, según la reivindicación 1, en el que el dolor es dolor de miembro fantasma.

9. Uso, según la reivindicación 1, en el que el dolor es dolor de quemadura.

10. Uso, según la reivindicación 1, en el que el dolor es dolor de gota.

11. Uso, según la reivindicación 1, en el que el dolor es dolor osteoartrítico.

12. Uso, según la reivindicación 1, en el que el dolor es dolor de neuralgia trigeminal.

13. Uso, según la reivindicación 1, en el que el dolor es dolor agudo herpético y postherpético.

14. Uso, según la reivindicación 1, en el que el dolor es dolor de causalgia.

15. Uso, según la reivindicación 1, en el que el dolor es dolor idiopático.

16. Uso, según la reivindicación 1, en el que el dolor es dolor de fibromialgia.

NOTA INFORMATIVA: Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.

FIG. 1a GABAPENTINA

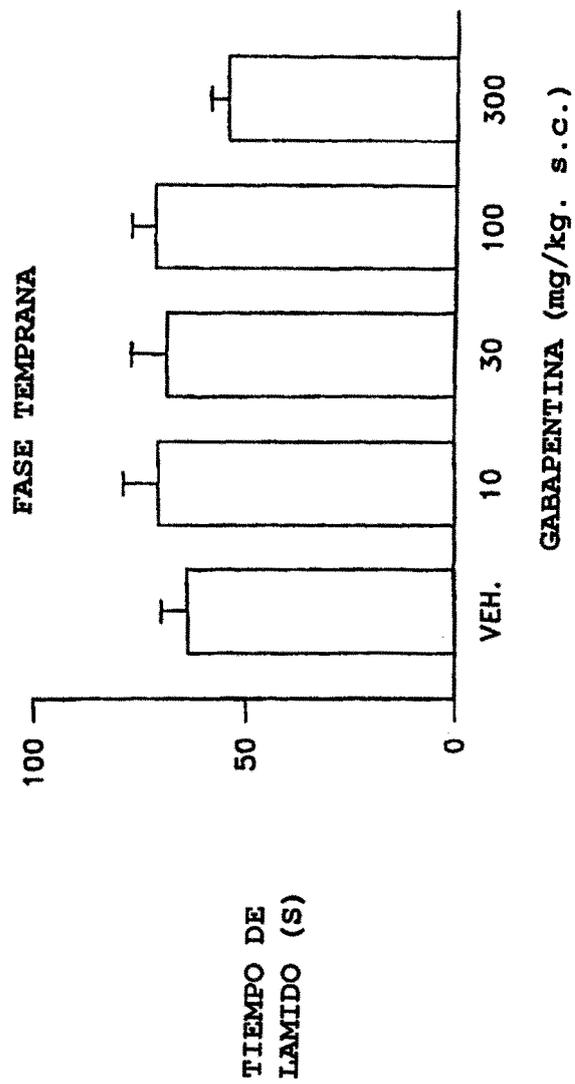


FIG. 1b GABAPENTINA

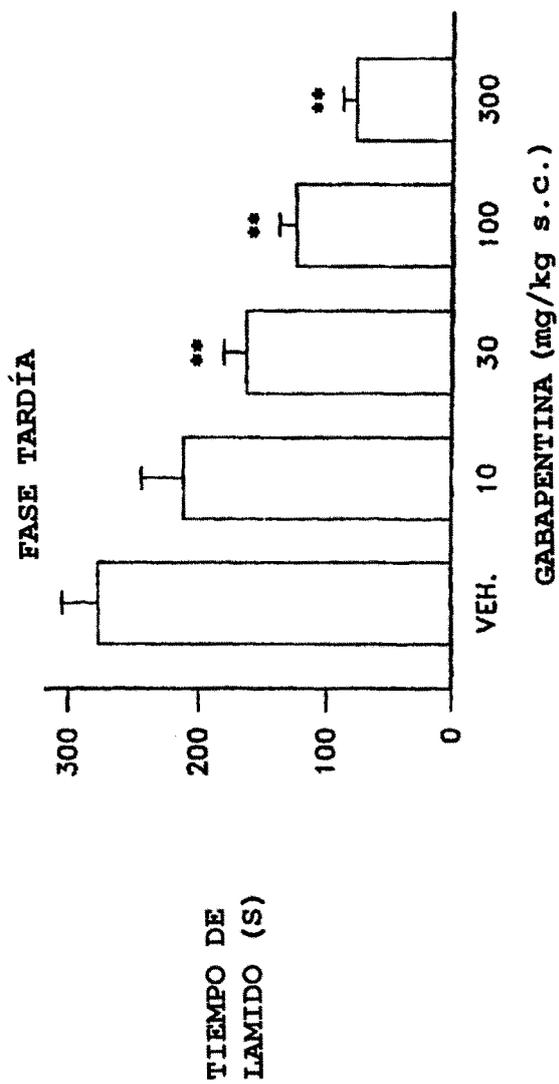


FIG. 1c CI-1008

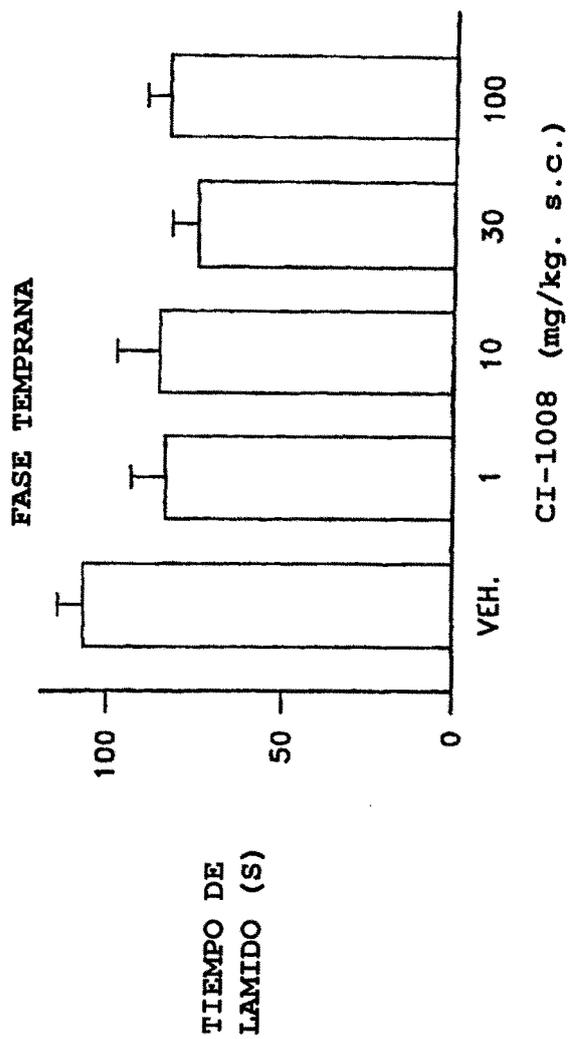


FIG. 1d CI-1008

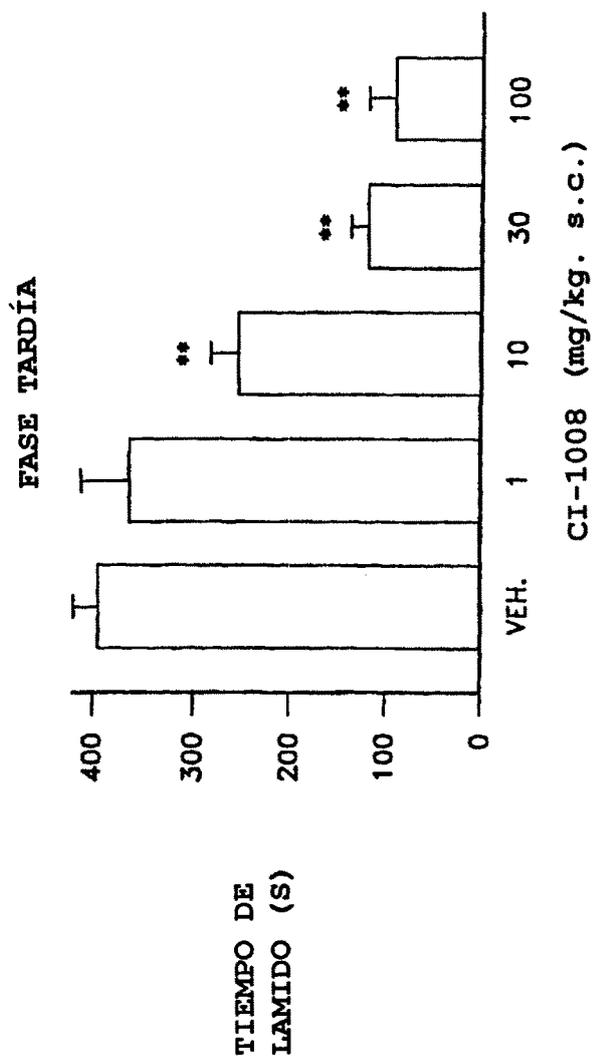


FIG. 1e PD 144550

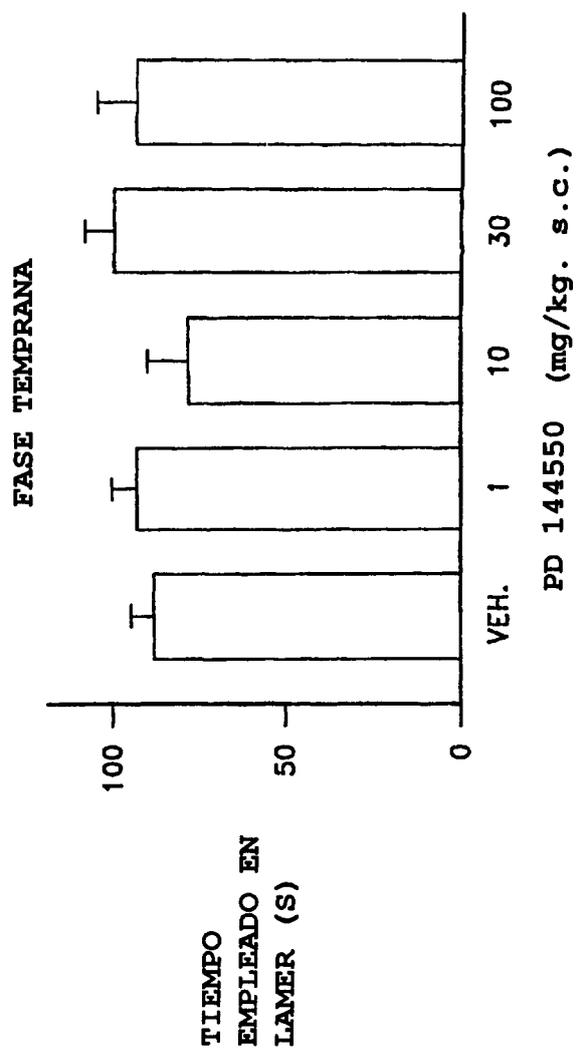
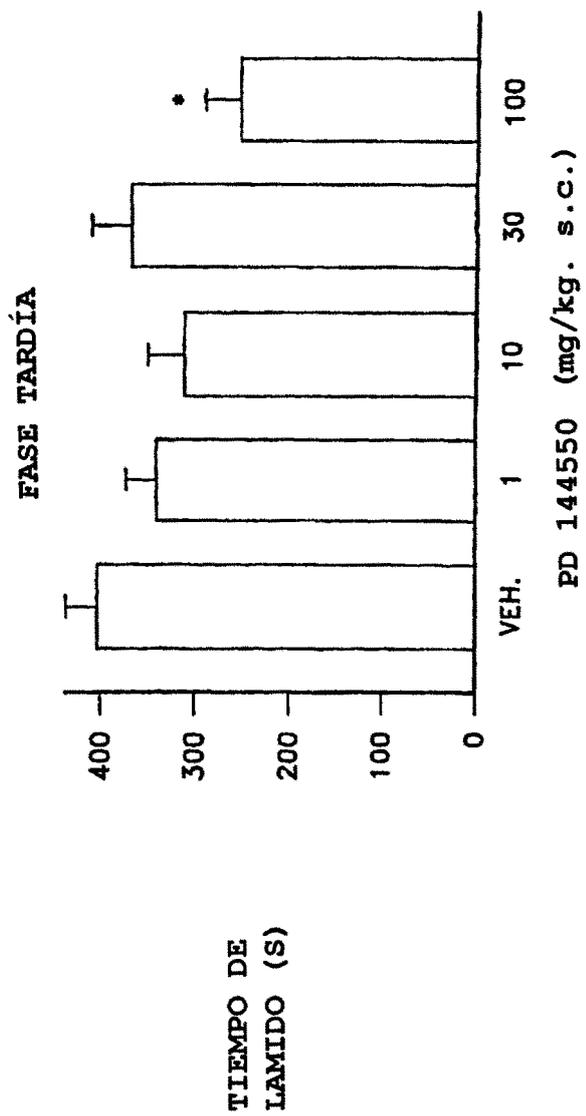
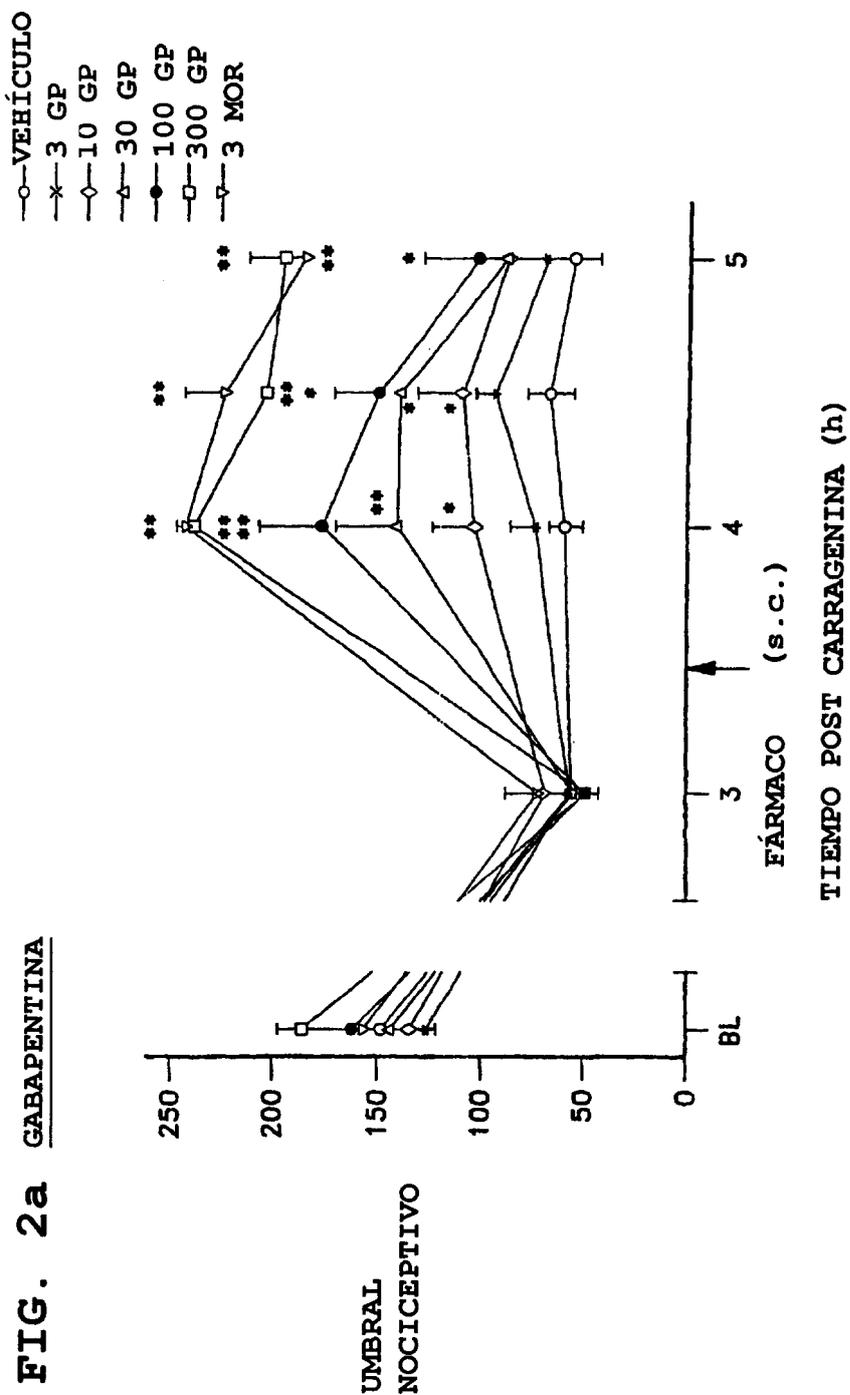


FIG. 1f PD 144550





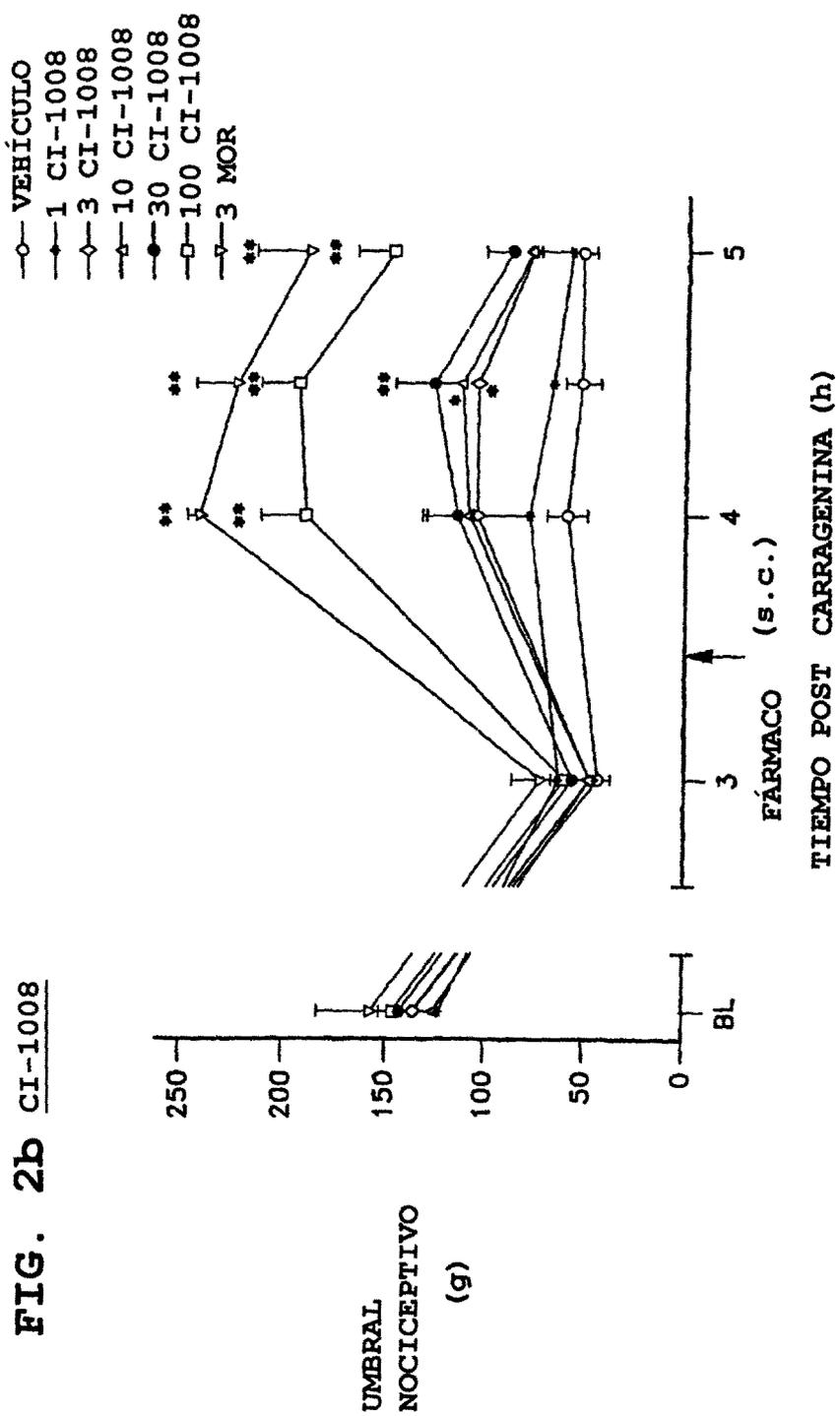


FIG. 3a GABAPENTINA

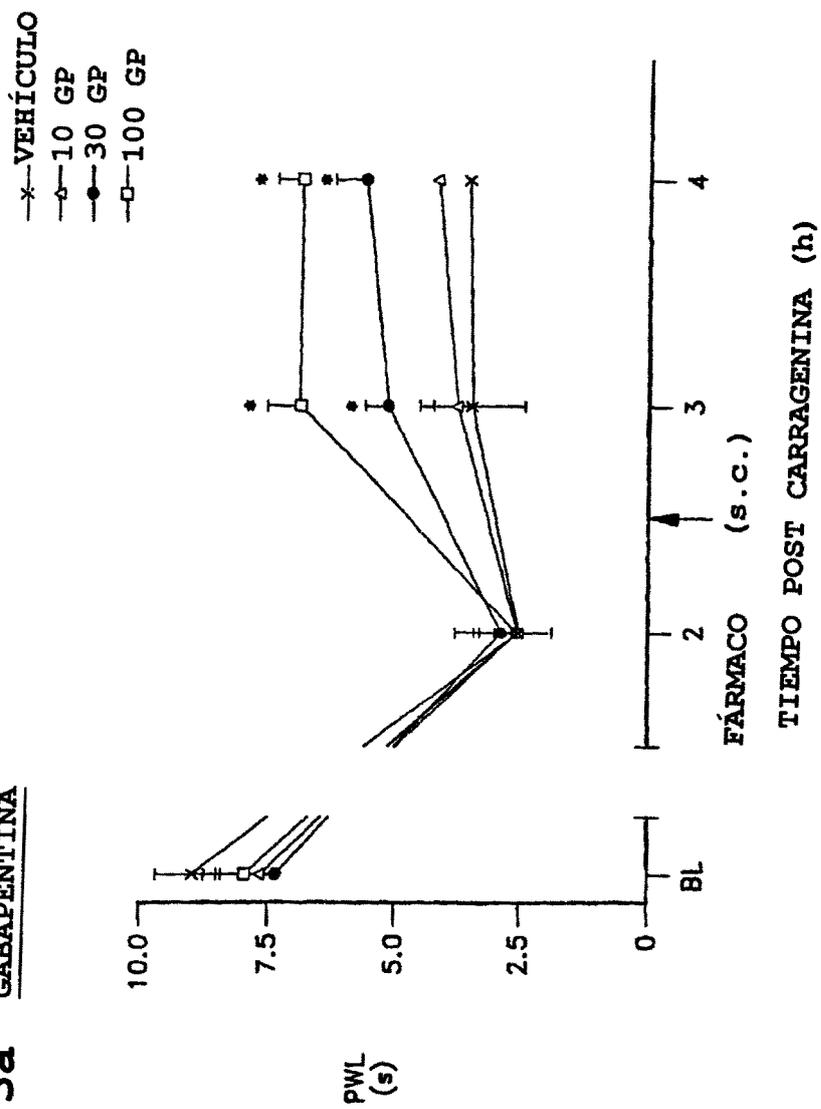


FIG. 3b CI-1008

- *-VEHÍCULO
- 1 CI-1008
- 3 CI-1008
- 10 CI-1008
- ◇-30 CI-1008

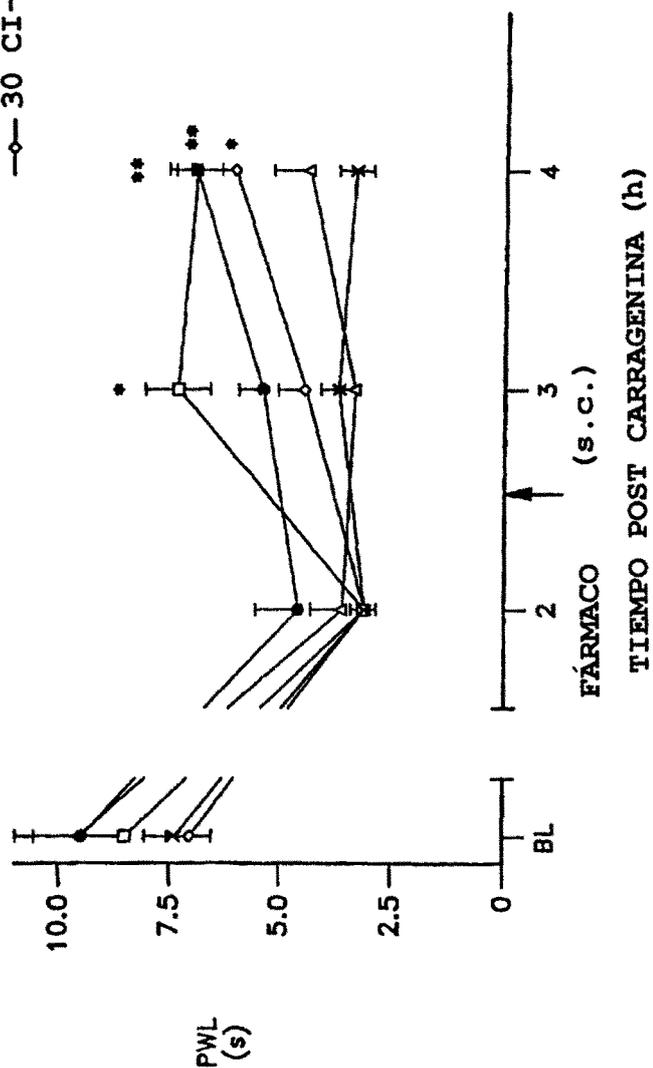


FIG. 4a

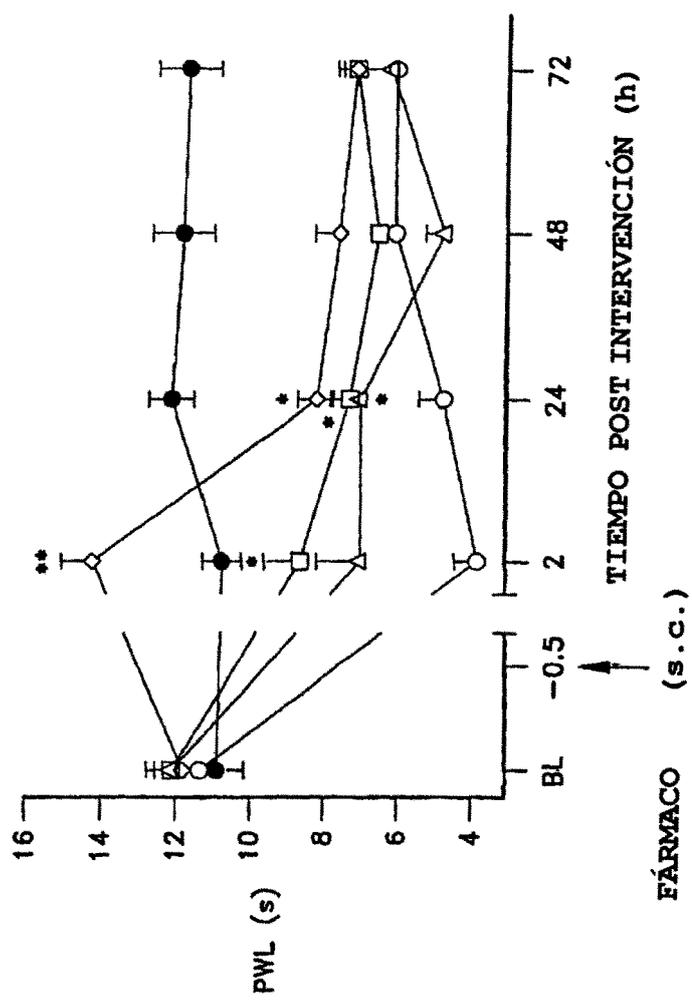


FIG. 4b

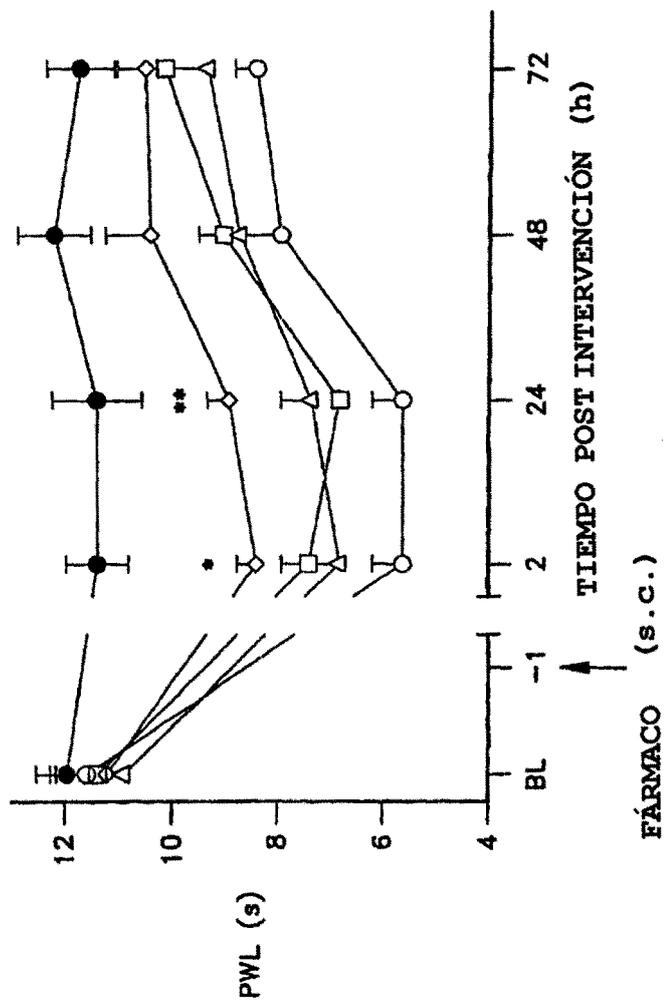


FIG. 4C

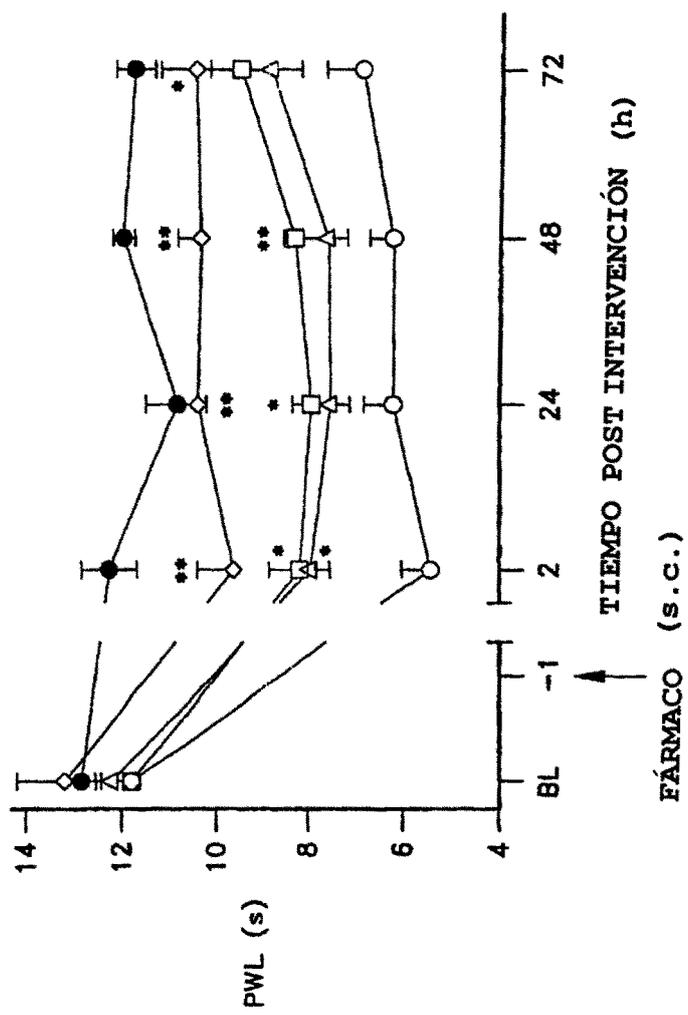


FIG. 5a

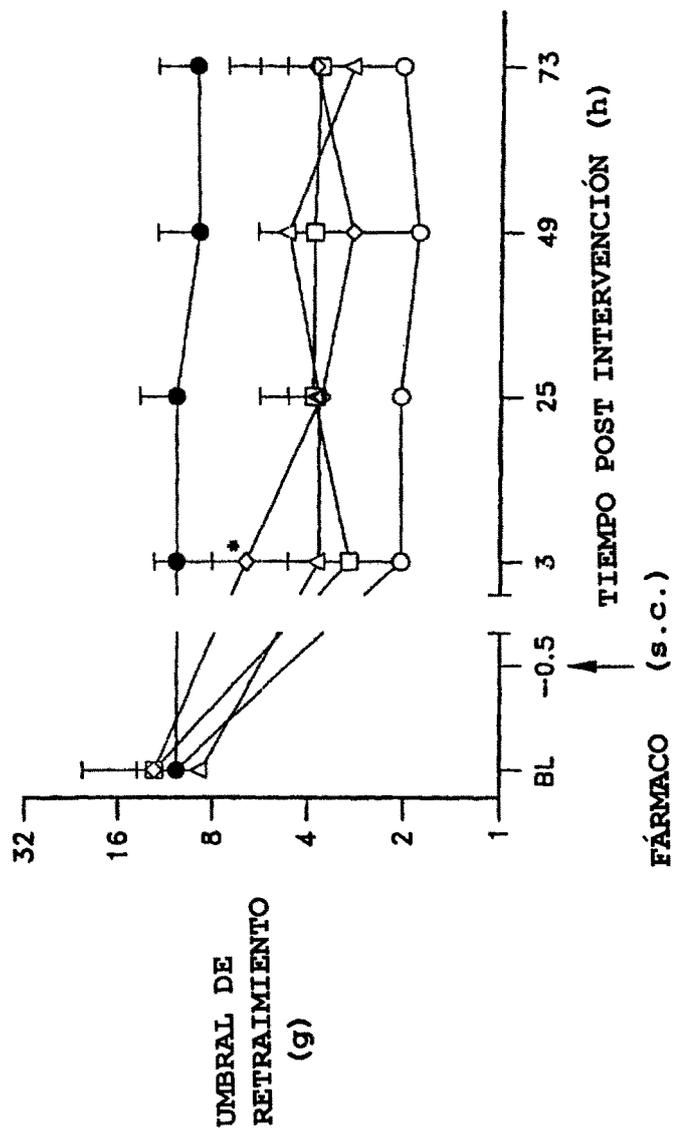


FIG. 5b

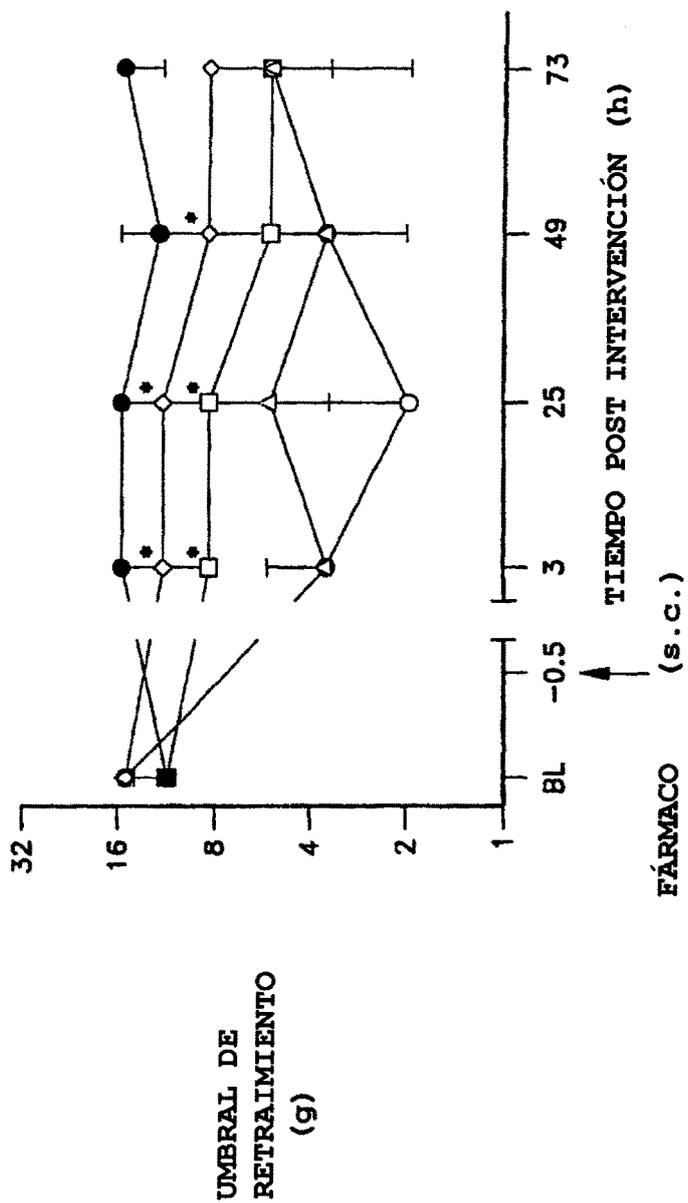


FIG. 5c

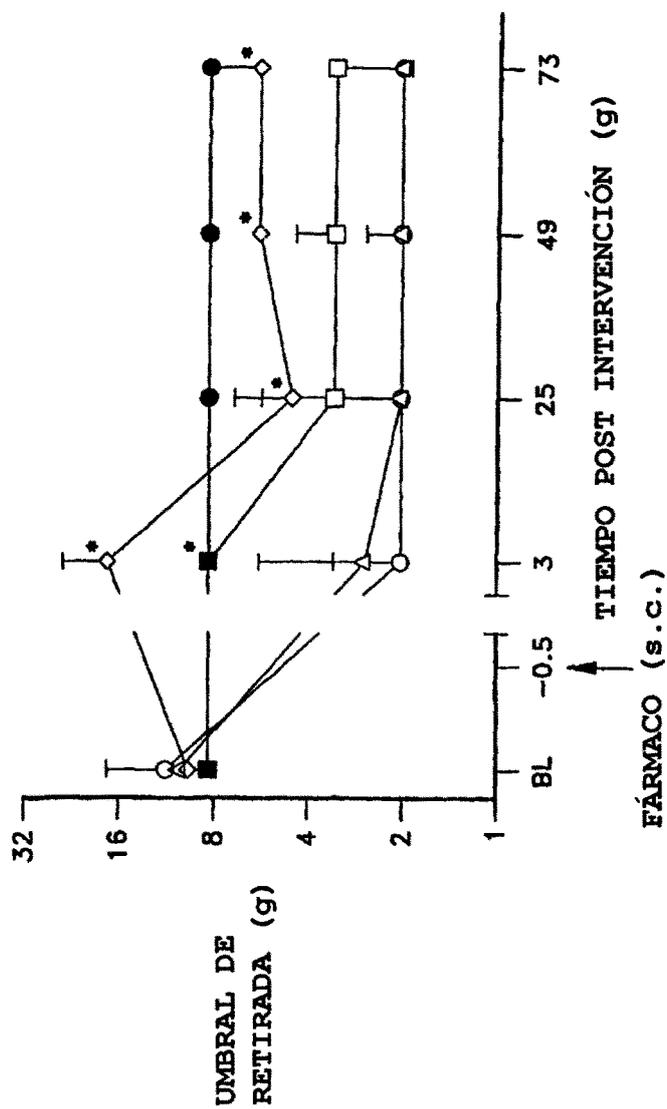


FIG. 6a

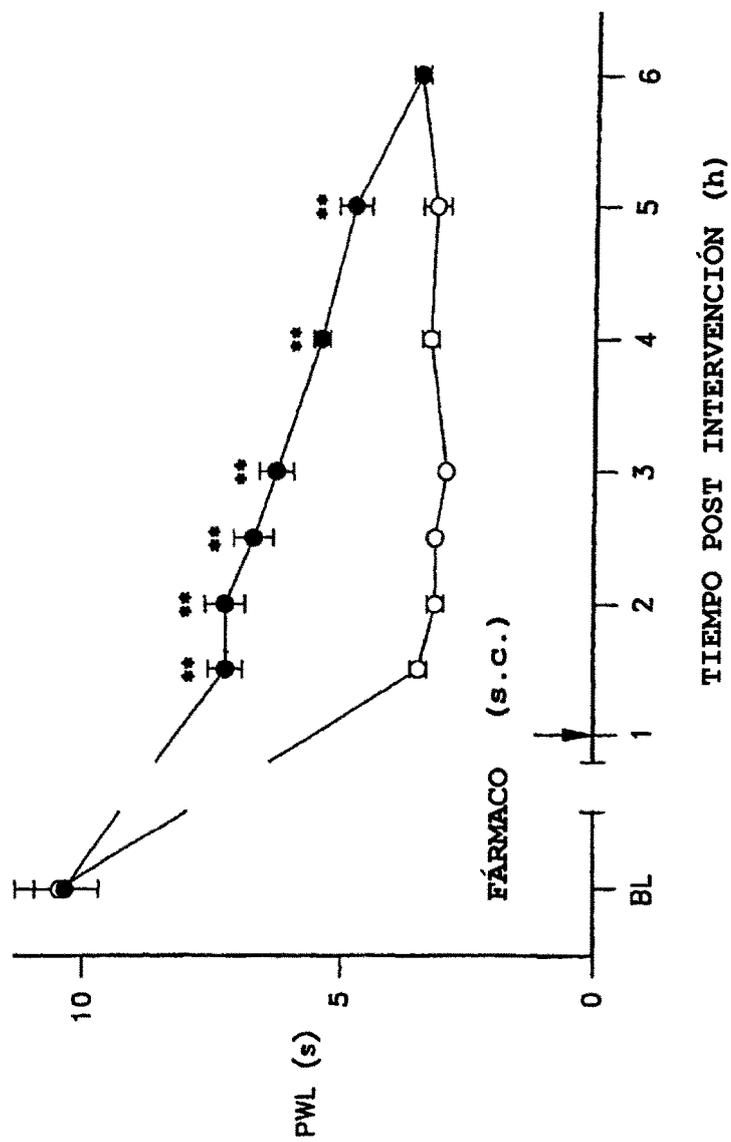


FIG. 6b

