

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 116**

51 Int. Cl.:

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08724934 .8**

96 Fecha de presentación: **29.01.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2131841**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.12.2009**

54

Título: **Procedimientos para el tratamiento del dolor agudo y subcrónico**

30

Prioridad:

30.01.2007 US 898362 P

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:

04.12.2012

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:

04.12.2012

73 Titular/es:

AVIGEN, INC. (50.0%)
c/o MediciNova, Inc. 4350 La Jolla Village Drive,
Suite 950
San Diego, CA 92122, US y
THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF
COLORADO, A BODY CORPORATE (50.0%)

72 Inventor/es:

JOHNSON, KIRK, W.;
WATKINS, LINDA y
HUTCHINSON, MARK

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 392 116 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

Procedimientos para el tratamiento del dolor agudo y subcrónico.

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere generalmente a la potenciación de la analgesia inducida por opioides en un sujeto mediante la administración de un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE). En particular, la presente invención pertenece a un inhibidor de la PDE, tal como ibudilast (3-isobutiril-2-isopropilpirazolo[1,5-a]piridina; también denominada AV411 en este documento), en combinación con un analgésico opioide, para su uso en el tratamiento del dolor agudo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 En los últimos años, el control del dolor se ha convertido en un área de creciente importancia en la profesión médica, en parte debido a la creciente población de edad avanzada, cuestiones relativas a la calidad de vida y el creciente número de pacientes que al parecer padecen dolor. El dolor es tanto una experiencia sensorial como emocional, y generalmente está asociado a un daño tisular o inflamación. Normalmente, el dolor se divide en dos categorías generales: dolor agudo y dolor crónico. Ambos difieren en su etiología, fisiopatología, diagnóstico y lo más importante, su tratamiento.

15 La morfina es el analgésico principal usado en el tratamiento del dolor según lo especificado por la Organización Mundial de la Salud (OMS). En 1806, Friedrich Wilhelm Adam Sertürner comenzó a trabajar en el aislamiento del principal componente activo del opio (Sertürner F., Darstellung der reinen Mohnsäure (Opiumsäure) nebst einer Chemischen Untersuchung des Opiums mit vorzüglicher Hinsicht auf einen darin neu entdeckten Stoff und die dahin gehörigen Bemerkungen. Journal der Pharmacie fuer Aerzte und Apotheker 14: 47 – 93, 1806) y lo denominó morfina (que debe su nombre a Morfeo, dios de los sueños de Ovidio, el hijo del sueño) (Huxtable RJ, Schwarz SK The isolation of morphine-first principles in science and ethics. Mol Interv. octubre de 2001; 1(4): 189 – 91).

20 Sin embargo, la estructura química de la morfina no fue dilucidada hasta principios del siglo pasado (Gulland JM, Robinson R: *J. Chem. Soc.* [Londres], 23, 980, 1923). Desde este momento, se han hecho muchas modificaciones estructurales a la morfina, produciendo compuestos semisintéticos y totalmente sintéticos con acciones farmacológicas variadas, pero similares.

25 La morfina pertenece a una clase de compuestos conocida como 4,5-epoximorfinanos. Una vez que se estableció la estructura de la morfina, comenzaron los intentos de sintetizar opioides que eran más potentes, tenían una actuación más duradera y que tenían menos efectos secundarios. Esto dio lugar a numerosas clases de compuestos diferentes, tales como morfinanos, benzomorfinanos, arilmorfinanos, 4-fenilpiperidinas, 4-anilinpiperidinas y 3,3-difenilpropilaminas, cada uno de los cuales tiene diferentes propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. Algunos ejemplos de estos non-4,5-epoximorfinanos son levorfanol (morfinano), petidina (4-fenilpiperidina), fentanilo (4-anilinpiperidina) y metadona (3,3-difenilpropilamina).

30 El alivio del dolor por todos estos opioides que se emplean clínicamente es relativamente selectivo ya que típicamente no se comprometen otras sensaciones (por ejemplo, tacto, visión, oído, olfato). Sin embargo, el beneficio analgésico de la morfina y los opioides relacionados puede ir acompañado de otros efectos secundarios indeseables que implican al sistema nervioso central y sistema gastrointestinal, incluyendo somnolencia, depresión respiratoria, estreñimiento, náuseas y vómitos. Hay efectos secundarios adversos (depresión respiratoria) y desagradables significativos que limitan la dosis. Por otra parte, después de un uso repetido, un rasgo característico de los opioides es el desarrollo de tolerancia y dependencia física (Gilman, A.G., Goodman, L.S., Rail, T.W. y Murad, F. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Nueva York: MacMillan Publishing Co., 1985). Para complicar la cuestión aún más existen evidencias de que los analgésicos opioides son ineficaces en ciertas afecciones de dolor (incluyendo ciertos síndromes neuropáticos). La combinación de los efectos secundarios que limitan la dosis y el desarrollo potencial de tolerancia que exige el aumento de los requisitos de analgésicos da como resultado que muchos pacientes se queden sin un adecuado alivio del dolor por opioides.

35 Dada la amplia, eficaz y recomendada (WHO List of Essential Medicines, 14ª Edición, marzo de 2005) utilidad de los analgésicos opioides junto con sus efectos secundarios limitantes que se han descrito anteriormente, se ha perseguido durante muchos años la identificación de compuestos que puedan mejorar la eficacia de los opioides al mismo tiempo que permitan reducir la dosis de opioides. Algunos potenciadores (eficacia mejorada de dos agentes, típicamente de una manera mayor que un aditivo) de la analgesia por opioides en modelos de roedores incluyen ketamina (AR Campos y col., *Biol Pharm Bull*, 29: 86, 2006), antagonistas de dopamina (JA Kiritsy-Roy y col., *Pharmacol Biochem Behav* 32: 717, 1989), y ciertos agentes antiinflamatorios no esteroideos (S. Zelcer y col., *Brain Res* 1040: 151, 2005).

40 La molécula pequeña, ibudilast, (3-isobutiril-2-isopropilpirazolo[1,5-a]piridina), es un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa de nucleótidos cíclicos (PDE) (Fujimoto, T., y col., *J. of Neuroimmunology*, 95 (1999) 35 – 92). Ibudilast también actúa como un antagonista de LTD4, un antiinflamatorio, un antagonista de PAF, y un agente vasodilatador (Thompson Current Drug Reports). Se cree que ibudilast ejerce una función neuroprotectora en el sistema nervioso central de los mamíferos, presumiblemente a través de la supresión de la activación de las células gliales (Mizuno y col. (2004) *Neuropharmacology* 46: 404 – 411). Se ha usado ampliamente ibudilast en Japón para aliviar los síntomas asociados con un accidente cerebrovascular isquémico o asma bronquial. Las indicaciones comercializadas para ibudilast en Japón incluyen su uso como un vasodilatador, para el tratamiento de alergias, regeneración de tejidos del ojo, enfermedad ocular, y el tratamiento de una enfermedad alérgica oftálmica (Thompson Current Drug Reports). En ensayos clínicos recientes, se ha explorado su uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple, una enfermedad inflamatoria del sistema nervioso central (News.Medical.Net; Pharmaceutical News, 2 de agosto de 2005). Aunque hasta la fecha se ha indicado el uso de ibudilast para varias indicaciones diferentes, al mejor saber de los solicitantes, hasta ahora, su uso como un potenciador de la analgesia por opioides en el tratamiento de dolor agudo ha permanecido

inexplorado.

A partir del documento WO 2006/063048 se conoce el uso de ibudilast para el tratamiento del dolor crónico.

5 Adicionalmente, el documento WO 2007/146087 alude a la posibilidad del uso de inhibidores de la PDE para el tratamiento del dolor, pero no proporciona datos acerca del tratamiento del dolor agudo, ni proporciona datos específicos para inhibidores de la PDE-4 en particular.

A partir de Watkins y col., Trends in Neurosciences, Vol. 28 (12), 1 de diciembre de 2005, págs. 661 a 669, se conoció superar la tolerancia a la morfina y tratar el dolor crónico con inhibidores de la PDE.

10 Johnson y col., Eur. J of Pain, Saunders, Londres, Reino Unido, vol. 10 (1 de septiembre de 2006), página S21, así como Ledebøer y col., Neuron Glia Biol. Vol. 2, Parte 4, 2006, pág. 279 – 291 muestran que ibudilast es un supresor potente de la activación glial pero no describen el uso de inhibidores de la PDE IV para el tratamiento del dolor agudo.

En vista de las deficiencias en los enfoques actuales para tratar el dolor, existe la necesidad de composiciones y procedimientos mejorados para el tratamiento del dolor, particularmente el dolor agudo y subcrónico y los síntomas asociados.

RESUMEN DE LA INVENCION

15 En un aspecto, la invención proporciona un inhibidor de la fosfodiesterasa 4, como se indica en cualquiera de las reivindicaciones que se adjuntan. En ciertas realizaciones, el inhibidor de la PDE se selecciona entre el grupo que consiste en Rolipram, Arofilina, Roflumilast, Pentoxifilina y Propentofilina. En una realización preferida, el inhibidor de la fosfodiesterasa-4 es ibudilast. En ciertas realizaciones, el opioide es morfina u oxycodona. En ciertas realizaciones, el inhibidor de la PDE se administra antes del o simultáneamente con el opioide.

20 En otro aspecto, la invención proporciona el uso anterior para el tratamiento del dolor agudo, que comprende administrar a un sujeto que necesita el mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de ibudilast y un opioide. En ciertas realizaciones, el ibudilast se administra al sujeto antes del o simultáneamente con el opioide. Si se administra simultáneamente, el ibudilast y la morfina pueden estar en la misma o en diferentes composiciones. En ciertas realizaciones, el opioide es morfina u oxycodona.

25 Los sujetos mamíferos adecuados para el tratamiento mediante los procedimientos descritos en este documento incluyen, pero sin limitación, los que padecen dolor de espalda, dolor postoperatorio, dolor relacionado con una lesión, o dolor relacionado con una enfermedad. En una realización, el sujeto es un ser humano.

30 En ciertas realizaciones, el ibudilast se administra por vía sistémica, por ejemplo, por vía intravenosa, subcutánea, oral, intranasal, sublingual u otras rutas sistémicas. En otras realizaciones, el ibudilast se administra por vía central, por ejemplo, por vía intratecal. En ciertas realizaciones, el ibudilast se administra por vía oral o intraperitoneal. En una realización, el opioide se administra por vía subcutánea.

35 Una cantidad de dosificación terapéutica de ibudilast o un analgésico opioide puede conseguirse mediante administración intermitente, o administración una vez al día (es decir, una sola dosis), dos veces al día (es decir, en dos dosis separadas), tres veces al día, o puede administrarse como múltiples dosis durante un transcurso de tiempo de varios días, semanas o incluso meses. Dicha administración tiene típicamente una duración de tiempo eficaz para dar como resultado una disminución, e idealmente la eliminación o incluso reversión, del dolor agudo. Las duraciones ejemplares del tratamiento incluyen al menos aproximadamente una semana, de 1 semana a 1 mes, de dos semanas a 2 meses, hasta aproximadamente 6 meses, hasta aproximadamente 12 meses o incluso más. En otra realización particular, el tratamiento dura de aproximadamente 1 semana a aproximadamente 50 semanas. En una realización preferida del procedimiento de tratamiento, la administración tiene una duración de tiempo eficaz para dar como resultado la eliminación del dolor agudo.

45 En una realización adicional, el ibudilast y el analgésico opioide se administran en combinación con uno o más agentes diferentes eficaces para el tratamiento del dolor. Dichos agentes incluyen, analgésicos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y antidepresivos. En diversas realizaciones, uno o más agentes se seleccionan entre el grupo que consiste en buprenorfina, naloxona, metadona, acetato de levometadilo, L-alfa acetilmetadol (LAAM), hidroxizina, difenoxilato, atropina, clordiazepóxido, carbamazepina, mianserina, benzodiazepina, fenoziazina, disulfiram, acamprosato, topiramato, ondansetrón, sertralina, bupropión, amantadina, amilorida, isradipina, tiagabina, baclofeno, propranolol, antidepresivos tricíclicos, desipramina, carbamazepina, valproato, lamotrigina, doxepina, fluoxetina, imipramina, moclobemida, nortriprilina, paroxetina, sertralina, triptófano, venlafaxina, trazodona, quetiapina, Zolpidem, zopiclona, zaleplón, gabapentina, memantina, pregabalina, cannabinoides, tramadol, duloxetina, milnaciprán, naltrexono, paracetamol, metoclopramida, loperamida, clonidina, lofexidina y diazepam.

50 En otro aspecto, la invención proporciona una composición o combinación eficaz para el tratamiento del dolor agudo. La composición comprende una combinación de: (i) ibudilast, (ii) un analgésico opioide (por ejemplo, morfina, oxycodona, u opioides relacionados), y (iii) opcionalmente uno o más agentes adicionales eficaces para el tratamiento del dolor agudo, en la que cada uno de los componentes está contenido en una sola composición o forma de dosificación (tal como, en una mezcla), o está presente en forma de una entidad discreta o separada (por ejemplo, en un kit). Una composición de la invención puede incluir opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

60 En otro aspecto más, la presente memoria descriptiva describe un kit que comprende ibudilast, para el tratamiento del dolor agudo, y agentes adicionales eficaces para el tratamiento del dolor agudo, para su uso simultáneo, secuencial o separado, así como instrucciones para el uso de los agentes.

Estas y otras realizaciones de la invención objeto serán evidentes fácilmente para los expertos en la técnica en vista de la descripción en este documento.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- 5 Las figuras 1A – 1D muestran respuestas de retirada de la cola y retirada de la pata en ensayos de Hargreaves de alta y baja intensidad después de la administración de ibudilast (AV411) o vehículo en solitario. Se muestran las respuestas de retirada de la cola (% de efecto máximo posible) en ensayos de Hargreaves de alta (figura 1A) y baja intensidad (figura 1B) tras 7,5 mg/kg de ibudilast (■) o vehículo (○; PEG al 35 %). También se muestran las respuestas de retirada de la pata en ensayos de Hargreaves de alta (figura 1C) y baja intensidad (figura 1D) tras 7,5 mg/kg de ibudilast (■) o vehículo (○; PEG al 35 %).
- 10 Las figuras 2A – 2D muestran que la administración de ibudilast antes de la morfina produce una analgesia potenciada. Se muestran las respuestas de retirada de la cola (% de efecto máximo posible) en ensayos de Hargreaves de alta (figura 2A) y baja intensidad (figura 2B) tras la administración de 7,5 mg/kg de ibudilast (■) o vehículo (○; PEG al 35 %) y 4 mg/kg de morfina. También se muestran las respuestas de retirada de la pata en ensayos de Hargreaves de alta (figura 2C) y baja intensidad (figura 2D) después de 7,5 mg/kg de ibudilast (■) o vehículo (○; PEG al 35 %) y 4 mg/kg de morfina.
- 15 Las figuras 3A y 3B muestran mediciones de las áreas bajo las curvas de las figuras 2A – 2D. Se muestran las áreas en las curvas de analgesia para las respuestas de retirada de la cola (A) y retirada de la pata (B) tras los ensayos de Hargreaves de baja y alta intensidad en animales que recibieron 7,5 mg/kg de ibudilast (negro) o vehículo (blanco; PEG al 35 %) antes de la administración de morfina.
- 20 Las figuras 4A – 4D muestran que la administración de ibudilast anterior a la oxycodona produce una analgesia potenciada. Se muestran las respuestas de retirada de la cola (% de efecto máximo posible) en ensayos de Hargreaves de alta (figura 4A) y baja intensidad (figura 4B) tras 7,5 mg/kg de ibudilast (■) o vehículo (○; PEG al 35 %) y oxycodona. También se muestran las respuestas de retirada de la pata en ensayos de Hargreaves de alta (figura 4C) y baja intensidad (figura 4D) tras 7,5 mg/kg de ibudilast (■) o vehículo (○; PEG al 35 %) y oxycodona.
- 25 Las figuras 5A y 5B muestran mediciones de las áreas bajo las curvas de las figuras 4A – 4D. Se muestra el área bajo la curva de analgesia para las respuesta de retirada de la cola (figura 5A) y retirada de la pata (figura 5B) tras ensayos de Hargreaves de baja y alta intensidad en animales que recibieron 7,5 mg/kg de ibudilast (negro) o vehículo (blanco; PEG al 35 %).
- 30 La figura 6 muestra que la administración oral simultánea de ibudilast y morfina subcutánea potencia la analgesia inducida por morfina. La latencia de retirada de la cola de la rata se muestra como el porcentaje de efecto máximo posible de un ensayo de retirada de la cola de 15 segundos máximo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 35 La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique otra cosa, procedimientos convencionales de química, bioquímica y farmacología, dentro del conocimiento de un experto en la técnica. Dichas técnicas se explican completamente en la bibliografía. Véanse, por ejemplo: A.L. Lehninger, *Biochemistry* (Worth Publishers, Inc., adición actual); Morrison y Boyd, *Organic Chemistry* (Allyn and Bacon, Inc., adición actual); J. March, *Advanced Organic Chemistry* (McGraw Hill, adición actual); Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, A. Gennaro, Ed., 20ª Ed.; *Goodman & Gilman The Pharmacological Basis of Therapeutics*, J. Griffith Hardman, L. L. Limbird, A. Gilman, 10ª Ed.

40 I. DEFINICIONES

En la descripción y las reivindicaciones de la presente invención se usará la siguiente terminología de acuerdo con las definiciones descritas a continuación.

- 45 Debe apreciarse que, como se usa en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el", "la" incluyen referencias plurales, a menos que el contexto indique claramente otra cosa. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "un fármaco" incluye un único fármaco, así como dos o más de los mismos o diferentes fármacos, la referencia a "un excipiente opcional" se refiere a un único excipiente opcional, así como a dos o más de los mismos o diferentes excipientes opcionales, y similares.

"Excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un excipiente que puede incluirse opcionalmente en las composiciones de la invención y que no provoca ningún efecto toxicológico adverso al paciente.

- 50 "Sal farmacéuticamente aceptable" incluye, pero sin limitación, sales aminoacídicas, sales preparadas con ácidos inorgánicos, tales como sales cloruro, sulfato, fosfato, difosfato, bromhidrato y nitrato, o sales preparadas con un ácido orgánico, tales como sales malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, etilsuccinato, citrato, acetato, lactato, metanesulfonato, benzoato, ascorbato, para-toluenosulfonato, palmoato, salicilato y estearato, así como sales estolato, gluceptato y lactobionato. De forma similar, las sales que contienen cationes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio (incluyendo amonio sustituido).

- 60 "Molécula activa" o "agente activo", como se describen en este documento, incluyen cualquier agente, fármaco, compuesto, composición de materia o mezcla que proporcione algún efecto farmacológico, a menudo beneficioso, que pueda demostrarse *in vivo* o *in vitro*. Incluyen alimentos, suplementos alimenticios, nutrientes, nutricéuticos, fármacos, vacunas, anticuerpos, vitaminas y otros agentes beneficiosos. Como se usa en este documento, los términos incluyen adicionalmente cualquier sustancia fisiológica o farmacológicamente activa que produzca un efecto localizado o sistémico en un paciente.

"Sustancialmente" o "básicamente" se refiere a casi total o completamente, por ejemplo, el 95 % o más de alguna cantidad dada.

"Opcional" u "opcionalmente" se refieren a que la circunstancia descrita posteriormente puede o no ocurrir, por lo que la descripción incluye casos en los que la circunstancia ocurre y casos en los que no.

5 Por "dolor agudo" o "dolor subcrónico" se refiere a un dolor resultante de una lesión al cuerpo y la activación de los transductores nociceptivos en el sitio del daño tisular local en un sujeto. Dicho dolor puede resultar de cualquier trauma físico, lesión, cirugía o enfermedad (por ejemplo, dolor postoperatorio, dolor de espalda, quemaduras, cáncer u otras lesiones patológicas). Dolor agudo se refiere a un dolor que aparece inmediatamente después de la lesión. Dolor subcrónico se refiere a un dolor prolongado tras la lesión que puede durar algunos días, semanas o meses hasta que se cura.

10 "Nocicepción" se define en este documento como sensibilidad al dolor. "Nociceptor" en este documento se refiere a una estructura que media la nocicepción. La nocicepción puede ser el resultado de un estímulo físico, tal como un estímulo mecánico, eléctrico térmico o químico. Los nociceptores están presentes virtualmente en todos los tejidos del cuerpo.

15 "Analgésia" se define en este documento como el alivio del dolor sin la pérdida de la consciencia. Un "analgésico" es un agente o fármaco útil en el alivio del dolor, de nuevo, sin la pérdida de la consciencia.

La expresión "sistema nervioso central" o "SNC" incluye todas las células y tejidos del cerebro y la médula espinal de un vertebrado. Por lo tanto, la expresión incluye, pero sin limitación, células neuronales, células gliales (astrocitos, microglía, oligodendrocitos), fluido cerebroespinal (FCS), espacios intersticiales y similares.

20 "Células gliales" se refieren a diversas células del SNC también denominadas como microglía, astrocitos y oligodendrocitos.

Los términos "sujeto", "individuo" o "paciente" se usan de forma intercambiable en este documento y se refieren a un vertebrado, preferiblemente un mamífero. Los mamíferos incluyen, pero sin limitación, murinos, roedores, simios, seres humanos, animales de granja, animales deportivos y mascotas.

25 El término "aproximadamente", particularmente en referencia a una cantidad determinada, pretende incluir desviaciones de más o menos el cinco por ciento.

30 Las expresiones "cantidad eficaz" o "cantidad farmacéuticamente eficaz" de una composición o agente, como se proporcionan en este documento, se refieren a una cantidad no tóxica pero suficiente de la composición para proporcionar la respuesta deseada, tal como supresión de la activación glial en un sujeto y, opcionalmente, un efecto terapéutico correspondiente, tal como prevención, disminución o eliminación del dolor en un sujeto. La cantidad exacta requerida variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la especie, edad y condición general del sujeto, la gravedad de la afección tratada, el fármaco o fármacos particulares empleados, el modo de administración, y similares. Una cantidad "eficaz" apropiada en cualquier caso individual puede determinarse por un experto en la técnica usando experimentos de rutina.

35 "Tratamiento" o "tratar" el dolor agudo o subcrónico incluye: (1) prevenir el dolor, es decir, causar dolor que no se desarrolla o aparece con menos intensidad en un sujeto que puede estar expuesto a o predispuesto al dolor pero no experimenta ni muestra aún el dolor, (2) inhibir el dolor, es decir, detener el desarrollo o invertir el dolor, o (3) aliviar el dolor, es decir, reducir la cantidad de dolor experimentado por el sujeto.

40 Por "dosis o cantidad terapéuticamente eficaz" de ibudilast se refiere a una cantidad que, cuando el ibudilast se administra como se describe en este documento, produce una respuesta terapéutica positiva en el tratamiento del dolor agudo o subcrónico, tal como la prevención, disminución o eliminación del dolor en un sujeto.

II. MODOS DE REALIZAR LA INVENCION

45 Antes de describir la presente invención en detalle, se entenderá que esta invención no se limita a formulaciones o parámetros de procedimiento particulares que como tal, por supuesto, pueden variar. También se entenderá que la terminología usada en este documento es únicamente con fines de describir las realizaciones particulares de la invención, y no pretende ser limitante.

Aunque pueden usarse en la práctica de la invención varios procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en este documento, los materiales y procedimientos preferidos se describen en este documento.

50 La presente invención se basa en el descubrimiento de una metodología terapéutica novedosa para el tratamiento seguro y eficaz de dolor agudo usando un inhibidor de la PDE4, tal como ibudilast, en combinación con un analgésico opioide. Como se muestra en los Ejemplos 1 y 2, el ibudilast potencia la actividad analgésica inducida por un opioide, por lo tanto, mejorando el alivio del dolor mediado por opioides en un sujeto. El uso de un inhibidor de la PDE en combinación con un analgésico opioide puede permitir una reducción de la dosificación del opioide necesaria para aliviar el dolor en un sujeto con respecto a la cantidad necesaria para producir un efecto analgésico sin administración del inhibidor de la PDE y, por consiguiente, prevenir o disminuir los efectos secundarios adversos del opioide, tales como dependencia al opioide y los síntomas de la retirada del opioide que con frecuencia acompañan al tratamiento con opioides.

60 Con el fin de conseguir un mejor entendimiento de la invención, a continuación se proporciona un análisis más detallado con respecto a los procedimientos de tratamiento del dolor agudo usando un inhibidor de la PDE4 en

combinación con un analgésico opioide.

TRATAMIENTO DEL DOLOR AGUDO O DOLOR SUBCRÓNICO

5 La invención se refiere al uso de un inhibidor de la PDE4, tal como ibudilast, en combinación con un analgésico opioide para tratar el dolor agudo en un sujeto. En la presente solicitud se ha demostrado que el ibudilast potencia la eficacia analgésica de los opioides. En modelos clásicos de ratas de dolor agudo (respuestas de retirada de la pata y la cola a estímulos de calor, la administración de ibudilast en combinación con un analgésico opioide (por ejemplo, morfina u oxycodona) produjo de forma inesperada una eficacia analgésica mayor que un aditivo (es decir, potenciada o sinérgica) (véanse los Ejemplos 1 y 2). Por lo tanto, el ibudilast se identifica, por primera vez, como un potenciador de la actividad analgésica aguda inducida por opioides.

10 Los inhibidores de la PDE ejemplares diferentes del ibudilast que también pueden usarse para potenciar la actividad analgésica inducida por opioides incluyen, pero sin limitación, Rolipram, Arofilina, Roflumilast, Pentoxifilina o Propentofilina.

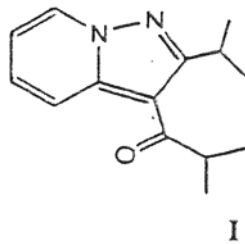
15 El dolor agudo está causado por una lesión al cuerpo y la activación de los transductores nociceptivos en el sitio del daño tisular local en un sujeto. Dicho dolor para resultar de, por ejemplo, un trauma físico, cirugía, espasmos de la espalda, procedimientos dentales, tales como extracción molar, quemaduras, cáncer u otras lesiones patológicas asociadas con una enfermedad. Los procedimientos de la invención pueden aplicarse a un dolor agudo que aparece inmediatamente después de una lesión.

20 En ciertas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la PDE4 y una cantidad terapéuticamente eficaz de un analgésico opioide se administran a un sujeto en una terapia de combinación con uno o más agentes diferentes para tratar el dolor. Dichos agentes incluyen, pero sin limitación, analgésicos, AINE, benzodiazepinas y antidepresivos. Los agentes ejemplares incluye, pero sin limitación, buprenorfina, naloxona, metadona, acetato de levometadilo, L-alfa acetilmetadol (LAAM), hidroxizina, difenoxilato, atropina, clordiazepóxido, carbamazepina, mianserina, benzodiazepina, fenoziazina, disulfiram, acamprosato, topiramato, ondansetrón, sertralina, bupropión, amantadina, amilorida, isradipina, tiagabina, baclofeno, propranolol, antidepresivos tricíclicos, desipramina, carbamazepina, valproato, lamotrigina, doxepina, fluoxetina, imipramina, moclobemida, nortriptilina, paroxetina, sertralina, triptófano, venlafaxina, trazodona, quetiapina, Zolpidem, zopiclona, zaleplón, gabapentina, memantina, pregabalina, cannabinoides, tramadol, duloxetina, milnaciprán, naltrexona, paracetamol, metoclopramida, loperamida, clonidina, lofedidina y diazepam.

COMPOSICIONES FARMACEUTICAS PARA TRATAR EL DOLOR AGUDO O EL DOLOR SUBCRÓNICO

30 IBUDILAST

El ibudilast es un fármaco de molécula pequeña (peso molecular de 230,3) que tiene la estructura que se muestra a continuación.



35 El ibudilast también se encuentra en el ChemBank ID 3227, CAS N° 50847-11-5, y el Beilstein Handbook N° de referencia 5-24-03-00396. Su fórmula molecular corresponde a [C₁₄H₁₈N₂O]. El ibudilast también se conoce por diversos nombres químicos, que incluyen 2-metil-1-(2-(1-metiletil)pirazolo(1,5-a)piridin-3-il)1-propanona; 3-isobutiril-2-isopropilpirazolo (1,5-a)piridina]; y 1-(2-isopropil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-2-metil-propan-1-ona. Otros sinónimos para el ibudilast incluyen Ibudilastum (Latín), BRN 0656579, KC-404, y el nombre comercial Ketas®. Ibudilast, como se denomina en este documento, pretende incluir cualquiera y todas las formas salinas farmacéuticamente aceptables del mismo, formas de profármacos (por ejemplo, el cetal correspondiente), y similares, según sea apropiado para su uso en la formulación pretendida para su administración.

45 Ibudilast es un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE) de nucleótidos no selectivo (más activo frente a PDE 3, PDE4, PDE 10 y PDE 11 (Gibson y col. (2006) Eur. J. Pharmacology 538: 39 – 42)), y también se ha indicado que tiene actividades antagonistas LTD4 y PAF. Su perfil parece eficazmente antiinflamatorio y único en comparación con otros inhibidores de la PDE y agentes antiinflamatorios. Las PDE catalizan la hidrólisis del enlace fosfoéster en el carbono 3' para producir el monofosfato nucleotídico 5' correspondiente. Por lo tanto, regulan las concentraciones celulares de los nucleótidos cíclicos. Ya que los receptores extracelulares para muchas hormonas y neurotransmisores utilizan nucleótidos cíclicos como segundos mensajeros, las PDE también regulan las respuestas celulares a estas señales extracelulares. Existen 11 familias de PDE: PDEa dependientes de Ca²⁺ / calmodulina (PDE1); PDE estimuladas por cGMP (PDE2); PDE inhibidas por cGMP (PDE3); PDE específicas de cAMP (PDE4); PDE de unión a cGMP (PDE5); PDE de fotorreceptores (PDE6); PDE específicas de cAMP de alta afinidad (PDE7); PDE específica (PDE8); PDE específicas de cGMP de alta afinidad (PDE9); y PDE mixtas de cAMP y cGMP (PDE 10, PDE11).

Como se ha indicado previamente, una referencia a uno cualquiera o más de los fármacos descritos en este

documento, en particular ibudilast, pretende incluir, cuando sea aplicable, cualquiera y todos los enantiómeros, mezclas de enantiómeros que incluyen mezclas racémicas, profármacos, formas salinas farmacéuticamente aceptables, hidratos (por ejemplo, monohidratos, dihidratos, etc.), formas físicas diferentes (por ejemplo, sólidos cristalinos, sólidos amorfos), metabolitos, y similares.

5 COMPONENTES DE FORMULACIÓN

Además de comprender un inhibidor de la PDE4', tal como ibudilast, las composiciones de la invención pueden contener opcionalmente uno o más componentes adicionales como se describe a continuación.

Excipientes / Vehículos

10 Además de un inhibidor de la PDE4, las composiciones de la invención para el tratamiento del dolor agudo pueden comprender uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. Los excipientes ejemplares incluyen, sin limitación, polietilenglicol (PEG), aceite de ricino hidrogenado (HCO), cromóforos, carbohidratos, almidones (por ejemplo, almidón de maíz), sales inorgánicas, agentes antimicrobianos, antioxidantes, aglutinantes / cargas, tensioactivos, lubricantes (por ejemplo, estearato cálcico o magnésico), emolientes, tales como talco, disgregantes, diluyentes, tampones, ácidos, bases, recubrimientos de película, combinaciones de los mismos, y similares.

15 Una composición de la invención puede incluir uno o más carbohidratos, tales como un azúcar, un azúcar derivatizado, tal como un alditol, ácido aldónico, un azúcar esterificado, y/o un polímero de azúcar. Los excipientes de carbohidratos específicos incluye, por ejemplo: monosacáridos, tales como fructosa, maltosa, galactosa, glucosa, D-manosa, sorbosa, y similares; disacáridos, tales como lactosa, sacarosa, trehalosa, celobiosa, y similares; polisacáridos, tales como rafinosa, melezitosa, maltodextrinas, dextranos, almidones, y similares; y alditoles, tales como manitol, xilitol, maltitol, lactitol, xilitol, sorbitol (glucitol), piranosol sorbitol, mioinositol, y similares.

20 También son adecuados para su uso en las composiciones de la invención almidones basados en patata y maíz, tales como glicolato sódico de almidón y almidón modificado directamente compresible.

25 Los excipientes representativos adicionales incluyen una sal inorgánica o tampones, tales como ácido cítrico, cloruro sódico, cloruro potásico, sulfato sódico, nitrato potásico, fosfato sódico monobásico, fosfato sódico dibásico, y combinaciones de los mismos.

Una composición que comprende un inhibidor de la PDE4 también puede incluir un agente antimicrobiano, por ejemplo, para prevenir o impedir el crecimiento microbiano. Los ejemplos no limitantes de agentes antimicrobianos adecuados para la presente invención incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, feniletil alcohol, nitrato fenilmercúrico, timersol, y combinaciones de los mismos.

30 Una composición que comprende un inhibidor de la PDE4 también puede contener uno o más antioxidantes. Los antioxidantes se usan para prevenir la oxidación, evitando de este modo el deterioro del fármaco o los fármacos u otros componentes de la preparación. Los antioxidantes adecuados para su uso en la presente invención incluyen, por ejemplo, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, bisulfito sódico, sulfoxilato de formaldehído sódico, metabisulfito sódico, y combinaciones de los mismos.

35 Los excipientes adicionales incluyen tensioactivos, tales como polisorbatos, por ejemplo, TWEEN 20 y TWEEN 80, y plurónicos, tales como F68 y F88 (ambos de los cuales están disponibles en BASF, Mount Olive, Nueva Jersey), ésteres de sorbitán, lípidos (por ejemplo, fosfolípidos, tales como lecitina y otras fosfatidilcolinas, y fosfatidilulanolaminas), ácidos grasos y ésteres grasos, esteroides, tales como colesterol, y agentes quelantes, tales como EDTA, cinc y otros cationes adecuados de este tipo.

40 Además, una composición que comprende un inhibidor de la PDE4 puede incluir opcionalmente uno o más ácidos o bases. Los ejemplos no limitantes de ácidos que pueden usarse incluyen los ácidos seleccionados entre el grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido acético, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fórmico, ácido tricloroacético, ácido nítrico, ácido perclórico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de bases adecuadas incluye, sin limitación, bases seleccionadas entre el grupo que consiste en hidróxido sódico, acetato sódico, hidróxido de amonio, hidróxido potásico, acetato de amonio, acetato potásico, fosfato sódico, fosfato potásico, citrato sódico, formiato sódico, sulfato sódico, sulfato potásico, fumarato potásico, y combinaciones de los mismos.

45 La cantidad de cualquier excipiente individual en la composición variará dependiendo de la función del excipiente, los requisitos de dosificación de los componentes activos del agente, y las necesidades particulares de la composición. Típicamente, la cantidad óptica de cualquier excipiente individual se determina a través de experimentos rutinarios, es decir, preparando composiciones que contienen cantidades variables del excipiente (que varían de bajas a altas), examinando la estabilidad y otros parámetros, y después determinando el intervalo al que se obtiene un rendimiento óptimo sin efectos adversos significativos.

50 Sin embargo, generalmente, el excipiente estará presente en la composición en una cantidad de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 99 % en peso, preferiblemente de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 98 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente el 15 a aproximadamente el 95 % en peso del excipiente. En general, la cantidad de excipiente presente en una composición de piridazina 3,4,6-sustituida se selecciona entre las siguientes: al menos aproximadamente el 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, o incluso el 95 % en peso.

55 Estos excipientes farmacéuticos anteriores junto con otros excipientes se describen en "Remington: The Science & Practice of Pharmacy", 19ª ed., Williams & Williams, (1995), la "Physician's Desk Reference", 52ª ed., Medical

Economics, Montvale, NJ (1998), y Kibbe, A.H., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3ª Edición, American Pharmaceutical Association, Washington, D.C., 2000.

Otros activos

5 Como se ha descrito anteriormente, la formulación (o kit) de acuerdo con la invención puede contener, además de un inhibidor de la PDE4, uno o más analgésico opioides, y opcionalmente agentes activos adicionales eficaces en el tratamiento del dolor agudo y subcrónico, incluyendo, pero sin limitación, otros analgésicos, AINE, benzodiazepinas y antidepresivos. Dichos activos incluyen morfina, oxycodona, y opiáceos relacionados, buprenorfina, naloxona, metadona, acetato de levometadilo, L-alfa acetil-metadol (LAAM), hidroxizina, difenoxilato, atropina, clordiazepóxido, carbamazepina, mianserina, benzodiazepina, fenoziazina, disulfiram, acamprosato, topiramato, ondansetrón, sertralina, bupropión, amantadina, amilorida, isradipina, tiagabina, baclofeno, propranolol, antidepresivos cíclicos, desipramina, carbamazepina, valproato, lamotrigina, doxepina, fluoxetina, imipramina, moclobemida, nortriptilina, paroxetina, sertralina, triptófano, venlafaxina, trazodona, quetiapina, Zolpidem, zopiclona, zaleplón, gabapentina, memantina, pregabalina, cannabinoides, tramadol, duloxetina, milnaciprán, naltrexona, paracetamol, meroclopramida, loperainida, clonidina, lofexidina y diazepam.

15 Los opiáceos, morfina y oxycodona, provocan sus efectos activando los receptores opioides que se distribuyen ampliamente a lo largo de todo el cerebro y el cuerpo. Una vez que un opiáceo alcanza el cerebro, rápidamente activa los receptores opioides que se encuentran en muchas regiones cerebrales y produce un efecto que está relacionado con el área del cerebro implicada. Hay varios tipos de receptores opioides, incluyendo los receptores delta, mu y kappa. La función de los opioides y las endorfinas es bloquear las señales de dolor mediante la unión al sitio del receptor mu.

20 La gabapentina, también conocida como Neurontin®, está relacionada estructuralmente con el neurotransmisor GABA. Aunque está estructuralmente relacionado con GABA, la gabapentina no interactúa con los receptores GABA, no se convierte metabólicamente en GABA o un agonista GABA, y no es un inhibidor de la captación o degradación de GABA. La gabapentina no tiene actividad en los receptores GABAA o GABAB de los vehículos de captación de GABA del cerebro, pero en su lugar, interactúa con un sitio de unión de alta afinidad en las membranas cerebrales (una subunidad auxiliar de los canales de Ca^{2+} sensibles a la tensión). El mecanismo exacto de acción es desconocido, solo que su sitio fisiológico de acción es el cerebro. La estructura de la gabapentina permite que pase libremente a través de la barrera hematoencefálica. *In vitro*, la gabapentina tiene muchas acciones farmacológicas que incluyen la modulación de la acción de la enzima sintética de GABA, el aumento de las respuestas no sinápticas de GABA del tejido neural, y la reducción de la liberación de varios neurotransmisores de mono-amina. Las dosificaciones diarias de gabapentina típicamente varían de aproximadamente 600 a 2400 mg/día, más preferiblemente de aproximadamente 900 a 1800 mg/día, y se administran en dosis divididas, por ejemplo, tres veces al día. Las formas de dosificación unitaria convencionales son cápsulas de 300 o 400 mg o comprimidos de 600 o 800 mg.

35 El agente activo, memantina, es un antagonista del receptor. Se cree que la memantina funciona como un antagonista del receptor NMDA no competitivo (canal abierto) de afinidad baja a moderada que se une a los canales de cationes que funcionan con el receptor NMDA. La cantidad de dosificación diaria recomendada varía típicamente de aproximadamente 5 mg a 20 mg.

40 Los cannabinoides, por ejemplo, tetrahidrocannabinol, se unen al receptor cannabinoide, denominado como CB₁. Los receptores CB₁ se encuentran en el cerebro y los tejidos periféricos; los receptores CB₁ están presentes en altas cantidades en el sistema nervioso central, que exceden los niveles de casi todos los receptores de neurotransmisores. También se ha identificado un subtipo de receptor cannabinoide adicional denominado "CB₂". Véase, por ejemplo, Martin, B.R., y col., The Journal of Supportive Oncology, Vol. 2, Número 4, julio / agosto de 2004.

45 Aunque su mecanismo de acción todavía no se ha elucidado completamente, se cree que el opioide, tramadol, funciona a través de la modulación de los sistemas GABAérgicos, noradrenérgicos y serotoninérgicos. Se ha descubierto que el tramadol, y su metabolito, conocido como M1, se unen a receptores μ -opioides (ejerciendo de este modo su efecto sobre la transmisión GABAérgica), y que inhiben la recaptación de 5-HT y noradrenalina. Se cree que el segundo mecanismo contribuye, ya que los efectos analgésicos del tramadol no se antagonizan completamente por el antagonista del receptor μ -opioide naloxona. Típicamente, las dosificaciones diarias varían de aproximadamente 50 a 100 miligramos cada 4 a 6 horas, con una dosificación diaria total que no excede de 400 miligramos.

50 La lamotrigina es una feniltriazina que estabiliza las membranas neuronales bloqueando los canales de calcio sensibles a la tensión, que inhiben la liberación de glutamato y aspartato (neurotransmisor aminoacídico excitador). La dosificación diaria de la lamotrigina típicamente varía de 25 miligramos por día a 500 mg por día. La cantidad de dosificación diaria típica incluye 50 mg por día, 100 mg por día, 150 mg por día, 200 mg por día, 300 mg por día y 500 mg por día, sin exceder de 700 mg por día.

55 La carbamazepina actúa bloqueando los canales de calcio sensibles a la tensión. La cantidad de dosificación para un adulto típica varía de 100 – 200 miligramos una o dos veces al día, a un aumento de la dosificación de 800 – 1200 miligramos al día administrada generalmente en 2 – 3 dosis divididas.

La duloxetina es un potente inhibidor de la captación neuronal de serotonina y norepinefrina y un débil inhibidor de la recaptación de dopamina. La cantidad de dosificación diaria típica varía de aproximadamente 40 a 60 miligramos una vez al día, o de 20 a 30 miligramos dos veces al día.

60 La milnaciprán actúa como un inhibidor de la recaptación de serotonina y la norepinefrina. La cantidad de dosificación diaria típicamente varía de aproximadamente 50 a 100 miligramos una o dos veces al día.

Las cantidades de dosificación que se han proporcionado anteriormente pretenden ser simplemente directrices; la cantidad precisa de un agente activo secundario que se administrará durante la terapia de combinación con ibudilast se ajustará, por supuesto, de forma correspondiente y dependerá de factores tales como la población de pacientes

objeto, el síntoma o afección de dolor agudo o subcrónico particular que se tratará, sinergias potenciales entre los agentes activos administrados, y similares, y se determinará fácilmente por un experto en la técnica en base a las directrices proporcionadas en este documento.

Formulaciones de Liberación Sostenida

5 Las composiciones también pueden formularse con el fin de mejorar la estabilidad y extender la semivida del inhibidor de la PDE-4. Por ejemplo, el inhibidor de la PDE puede administrarse en una formulación de liberación sostenida. Las formulaciones de liberación controlada o sostenida se preparan incorporando ibudilast a un transportador o vehículo, tal como liposomas, polímeros impermeables no reabsorbibles, tales como copolímeros de acetato de etilenvinilo y copolímeros de Hytre®[®], polímeros hinchables, tales como hidrogeles, o polímero reabsorbibles, tales como colágeno y ciertos poliácidos o poliésteres, tales como los usados para preparar suturas reabsorbibles. Adicionalmente, el inhibidor de la PDE puede encapsularse, adsorberse a, o asociarse con, vehículos particulados. Los ejemplos de vehículos particulados incluyen los obtenidos a partir de polímeros de metacrilato de polimetilo, así como micropartículas obtenidas a partir de poli(láctidos) y poli(láctidos-co-glicólidos), conocidos como PLG. Véase, por ejemplo, Jeffery y col., *Pharm. Res.* (1993) 10: 62 – 368; y McGee y col., *J. Microencap.* (1996).

15 FORMAS DE ADMINISTRACIÓN

Las composiciones que comprenden un inhibidor de la PDE descritas en este documento incluyen todo tipo de formulaciones, y en particular, las que son adecuadas para administración sistémica o intratecal. Las formas de dosificación orales incluyen comprimidos, grageas, cápsulas, jarabes, suspensiones orales, emulsiones, gránulos y microgránulos. Las formulaciones alternativas incluyen aerosoles, parches transdérmicos, geles, cremas, pomadas, supositorios, polvos o liofilatos que pueden reconstituirse, así como líquidos. Los ejemplos de diluyentes adecuados para la reconstitución de las composiciones sólidas, por ejemplo, antes de la inyección, incluyen agua bacteriostática para inyección, dextrosa al 5 % en agua, solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer, solución salina, agua estéril, agua desionizada, y combinaciones de los mismos. Con respecto a las composiciones farmacéuticas líquidas, se prevén soluciones y suspensiones. Preferiblemente, una composición que comprende un inhibidor de la PDE4 es uno adecuado para su administración oral.

Volviendo ahora a las formulaciones de administración oral, pueden prepararse comprimidos por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes o aditivos accesorios. Los comprimidos por compresión se preparan, por ejemplo, mediante la compresión en una máquina de fabricación de comprimidos adecuada, de los ingredientes activos en una forma no aglomerada, tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante (por ejemplo, povidona, gelatina, hidroxipropilmetil celulosa), un lubricante, diluyente inerte, un conservante, un disgregante (por ejemplo, glicolato sódico de almidón, povidona reticulada, carboximetil celulosa sódica reticulada) y/o un tensioactivo o agente dispersante.

Los comprimidos moldeados se preparan, por ejemplo, moldeando en una máquina de fabricación de comprimidos adecuada, una mezcla de compuestos en polvo humedecidos con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden estar recubiertos o marcados opcionalmente, y pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada de los ingredientes activos, usando, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado. Los comprimidos pueden proporcionarse opcionalmente con un recubrimiento, tal como una película fina, un recubrimiento de azúcar o un recubrimiento entérico para proporcionar la liberación en partes del intestino que no sea el estómago. Los procedimientos, equipo y los fabricantes subcontratados para la fabricación de los comprimidos y las cápsulas se conocen bien en la técnica.

Las formulaciones para administración tópica en la boca incluyen grageas que comprenden los ingredientes activos, generalmente, en una base saborizada, tal como sacarosa y goma arábiga o tragacanto, y pastillas que comprenden los ingredientes activos en una base inerte, tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga.

Una composición farmacéutica para administración tópica también puede formularse en forma de una pomada, crema, suspensión, loción, polvo, pasta, gel, pulverización, aerosol o aceite.

Como alternativa, la formulación puede estar en forma de un parche (por ejemplo, un parche transdérmico) o un apósito, tal como un vendaje o un esparadrappo impregnado con ingredientes activos y opcionalmente uno o más excipientes o diluyentes. Las formulaciones tópicas pueden incluir adicionalmente un compuesto que mejora la absorción o penetración de los ingredientes a través de la piel u otras áreas afectadas, tales como dimetilsulfóxido, bisabolol, ácido oleico, miristato de isopropilo, y D-limoneno, para nombrar algunos.

Para las emulsiones, la fase oleosa se constituye a partir de ingredientes conocidos de manera conocida. Mientras que esta fase puede comprender simplemente un emulsionante (conocido también como un emulgente), éste comprende de forma deseable una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa y/o un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como un estabilizador. Juntos, el emulsionante o emulsionantes con o sin estabilizador o estabilizadores constituyen la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y/o la grasa constituyen la denominada base de pomada emulsionante que forma la fase dispersada oleosa de las formulaciones en crema. Los emulgentes y estabilizadores de emulsión ilustrativos incluyen TWEEN 60, SPAN 80, cetostearil alcohol, miristil alcohol, monoestearato de glicerilo y lauril sulfato sódico.

Las formulaciones para administración rectal están típicamente en forma de un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

Las formulaciones adecuadas para administración vaginal generalmente toman la forma de un supositorio, tampón, crema, gel, pasta, espuma o pulverización.

Las formulaciones adecuadas para administración nasal, en las que el vehículo es un sólido, incluyen un polvo

grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 500 micrómetros. Una formulación de este tipo típicamente se administró mediante inhalación rápida a través del conducto nasal, por ejemplo, de un recipiente del polvo mantenido cerca de la nariz. Como alternativa, una formulación para administración nasal puede estar en forma de un líquido, por ejemplo, un pulverizador nasal o gotas nasales.

5 Las formulaciones en aerosol para su inhalación pueden estar en forma de polvo seco (por ejemplo, adecuadas para su administración mediante un inhalador de polvo seco), o, como alternativa, pueden estar en forma líquida, por ejemplo, para su uso en un nebulizador. Los nebulizadores para administrar una solución en aerosol incluyen el AERx™ (Aradigm), el Ultravent® (Mallinkrodt), y el Acorn II® (Marquest Medical Products). Una composición de la invención también puede administrarse usando un inhalador presurizado de dosis medida (IDM), por ejemplo, el inhalador de dosis medida Ventolin®, que contiene una solución o suspensión de una combinación de fármacos como se describe en este documento en un propulsor líquido farmacéuticamente inerte, por ejemplo, un clorofluorocarbono o fluorocarbono.

10 Las formulaciones adecuadas para su administración parenteral incluyen soluciones estériles isotónicas acuosas y no acuosas adecuadas para su inyección, así como suspensiones estériles acuosas y no acuosas.

15 Las formulaciones parenterales están contenidas opcionalmente en recipientes cerrados herméticamente monodosis o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y viales, y pueden almacenarse en una condición de secado por congelación (liofilizados) que únicamente requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporánea pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos de los tipos que se han descrito previamente.

20 Una formulación para su uso con la invención también puede ser una formulación de liberación sostenida, de tal forma que cada uno de los componentes del fármaco se libere o se absorba lentamente con el tiempo, en comparación con una formulación de liberación no sostenida. Las formulaciones de liberación sostenida pueden emplear formas de profármacos del agente activo, sistemas de administración de fármacos de liberación retardada, tales como liposomas o matrices poliméricas, hidrogeles o unión covalente de un polímero, tal como polietilenglicol al agente activo.

25 Además de los ingredientes que se han mencionado de forma particular anteriormente, las formulaciones pueden incluir opcionalmente otros agentes convencionales en la técnica farmacéutica y el tiempo particular de formulación que se está empleando, por ejemplo, para formas de administración oral, la composición para administración oral también puede incluir agentes adicionales como edulcorantes, espesantes o agentes saboríferos.

30 Las composiciones que comprenden un inhibidor de la PDE4 también pueden prepararse de una forma adecuada para sus aplicaciones veterinarias.

KITS

35 También se proporciona en este documento un kit que contiene una composición que comprende un inhibidor de la PDE4 (por ejemplo, ibudilast), acompañado por instrucciones de uso, por ejemplo, en el tratamiento del dolor agudo. Además, el kit puede contener opcionalmente un analgésico opioide (por ejemplo, morfina u oxycodona) o uno o más agentes diferentes para el tratamiento del dolor.

40 Por ejemplo, en casos en los que cada uno de los propios fármacos se administra como una forma de dosificación individual o separada, el kit comprende un inhibidor de la PDE4 además de cada uno de los fármacos que constituyen la composición de la invención, junto con instrucciones de uso. Pueden estar presentes un inhibidor de la PDE y uno o más opioides u otros agentes en la misma composición o por separado. Los componentes del fármaco pueden empaquetarse de manera adecuada para su administración, siempre que el envase, cuando se considere junto con las instrucciones para su administración, indique claramente la forma en la que cada uno de los componentes del fármaco tiene que administrarse.

45 Por ejemplo, para un kit ilustrativo que comprende ibudilast y morfina, el kit puede organizarse por cualquier periodo de tiempo apropiado, tal como por día. Como ejemplo, para el Día 1, un kit representativo puede comprender dosificaciones unitarias de cada uno de ibudilast y morfina. Si cada uno de los fármacos se va a administrar dos veces al día, entonces el kit puede contener, correspondiendo al Día 1, dos filas de formas de dosificación unitaria de cada uno de ibudilast y morfina, junto las instrucciones del tiempo de administración. Como alternativa, si uno o más de los fármacos difiere en el tiempo o la cantidad de la forma de dosificación unitaria que se administrará en comparación con los demás miembros del fármaco de la combinación, entonces esto se reflejará en el envase y las instrucciones. Pueden preverse fácilmente diversas realizaciones de acuerdo con lo anterior, y por supuesto dependerán de la combinación particular de los fármacos, además del inhibidor de la PDE-4, empleado para el tratamiento, sus formas de dosificación correspondientes, dosificaciones recomendadas, población de pacientes objeto. El envase puede ser de cualquier forma comúnmente empleada para el envasado de productos farmacéuticos, y puede utilizar un número cualquiera de características, tales como diferentes colores, envoltorios, envase resistente a manipulaciones, blísteres, desecantes, y similares.

PROCEDIMIENTO DE ADMINISTRACIÓN

60 Como se ha expuesto anteriormente, la presente invención incluye un procedimiento de tratamiento de un sujeto mamífero que padece dolor agudo mediante la administración de dosificaciones terapéuticamente eficaces de un inhibidor de la PDE4 y un analgésico opioide. Dicha administración es eficaz para reducir la cantidad de dolor experimentado por el sujeto, es decir, da como resultado una atenuación o eliminación significativa del dolor agudo.

Las cantidades terapéuticas pueden determinarse empíricamente y variarán con la afección en particular que se trate, el sujeto, el analgésico opioide específico, y la eficacia y toxicidad particular de cada uno de los agentes activos contenidos en la composición. La dosis real que se administrará variará dependiendo de la edad, el peso y la condición

general del sujeto, así como de la gravedad de la afección a tratar, el criterio del profesional médico, y el modo de administración particular.

5 El procedimiento de la invención, en algunos casos, puede comprender una etapa de seleccionar un sujeto que experimenta dolor agudo o subcrónico antes de la administración al mismo de ibudilast y un opioide analgésico. Dichos sujetos se seleccionan típicamente entre los que padecen un trauma físico asociado con una lesión, cirugía o enfermedad (por ejemplo, color postoperatorio, espasmos de la espalda, quemaduras, cáncer o lesiones patológicas).

10 El procedimiento de la invención puede ser eficaz no sólo para atenuar significativamente el dolor agudo, sino para incluso revertirlo, de tal forma que el alivio del dolor resultante sea duradero. Por lo tanto, la administración de un inhibidor de la PDE4 en combinación con un analgésico opioide como se describe en este documento puede ser eficaz para dar como resultado una atenuación sostenida del dolor agudo durante la noche. Por ejemplo, las dosis terapéuticamente eficaces de un inhibidor de la PDE y un analgésico opioide pueden ser eficaces para tratar el dolor agudo durante una duración de hasta al menos 4 horas, 6 horas, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 16 horas, 18 horas o incluso 20 horas o más.

15 El inhibidor de la PDE y un analgésico opioide también pueden determinarse en combinación con uno o más agentes adicionales eficaces para el tratamiento del dolor agudo. Los agentes ejemplares incluyen otros analgésicos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), benzodiazepinas y antidepresivos.

20 Los procedimientos de administración preferidos de las formulaciones terapéuticas que comprenden un inhibidor de la PDE4 para el tratamiento del dolor agudo incluyen la administración sistémica y localizada, es decir, directamente en el sistema nervioso central. Dichas rutas de administración incluyen, pero sin limitación, rutas por vía oral, intraarterial, intratecal, intraespinal, intramuscular, subcutánea, intraperitoneal, intravenosa, intranasal y por inhalación.

25 Más particularmente, puede administrarse una formulación que contiene un inhibidor de la PDE4 de la presente invención para terapia mediante cualquier ruta adecuada, incluyendo, sin limitación, por vía oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo transdérmica, por aerosol, bucal y sublingual), vaginal, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica), intratecal y pulmonar. Por supuesto, la ruta preferida variará con la condición y edad del sujeto, el síndrome asociado a la neuralgia particular que se tratará y la combinación específica de los fármacos empleados.

30 Un modo de administración preferido para la administración de un inhibidor de la PDE4 es directamente en el tejido neural, tal como los nervios periféricos, la retina, los ganglios de la nariz dorsal, unión neuromuscular, así como el SNC, por ejemplo, para dirigir las células gliales de la médula espinal mediante inyección a, por ejemplo, la región ventricular, así como al estriado (por ejemplo, el núcleo caudado o el putamen del estriado), la médula espinal y la unión neuromuscular, con una aguja, catéter o dispositivo relacionado, usando técnicas neuroquirúrgicas conocidas en la técnica, tales como inyección estereotáctica (véanse, por ejemplo, Stein y col., *J. Virol.* 73: 3424 – 3429, 1999; Davidson y col., *PNAS* 97: 3428 – 3432, 2000; Davidson y col., *Nat. Genet.* 3: 219 – 223, 1993; y Alisky y Davidson, *Hum. Gene Ther.* 11: 2315 – 2329, 2000).

35 Un procedimiento particularmente preferido para dirigir las células gliales de la médula espinal es mediante administración intratecal, en lugar de al propio tejido de la médula.

40 Otro procedimiento preferido para la administración de las composiciones que comprenden un inhibidor de la PDE4 de la invención es mediante administración a las neuronas de los ganglios de la nariz dorsal (DRG), por ejemplo, mediante inyección al espacio epidural con la posterior difusión a DRG. Por ejemplo, puede administrarse una composición basada en ibudilast a través de una canulación intratecal en condiciones en las que el ibudilast se difunda a DRG. Véase, por ejemplo, Chiang y col., *Acta Anaesthesiol. Sin.* (2000) 38: 31 – 36; Jain, K.K., *Expert Opin. Investig. Drugs* (2000) 9: 2403 – 2410.

45 Otro modo de administración al SNC usa un sistema de administración por convección mejorada (CED). De este modo, el inhibidor de la PDE puede administrarse a muchas células sobre grandes áreas del SNC. Cualquier dispositivo de administración por convección mejorada puede ser apropiado para la administración de ibudilast. En una realización preferida, el dispositivo es una bomba osmótica o una bomba de infusión. Tanto la bomba osmótica como la bomba de infusión están disponibles en el mercado a partir de una diversidad de proveedores, por ejemplo, Alzet Corporation, Hamilton Corporation, Alza, Inc., Palo Alto, California). Típicamente, una composición que comprende un inhibidor de la PDE o un atenuador glial de la invención se administra a través de dispositivos CED como se indica a continuación. Se inserta un catéter, cánula u otro dispositivo de inyección en el tejido del SNC en el sujeto seleccionado. Los mapas estereotácticos y los dispositivos de posicionamiento están disponibles, por ejemplo, en ASI Instruments, Warren, MI. El posicionamiento también puede realizarse usando mapas anatómicos obtenidos por TC y/o imágenes por IRM para ayudar en el guiado del dispositivo de inyección hasta el objetivo seleccionado. Para obtener una descripción detallada con respecto a la administración CED, véase, la patente de Estados Unidos N° 6.309.634.

50 Una composición que comprende un inhibidor de la PDE4, al comprender más de un agente activo, puede administrarse como una composición de una sola combinación que comprende una combinación del inhibidor de la PDE-4 y al menos un agente activo adicional eficaz en el tratamiento del dolor agudo o subcrónico. En términos de cumplimiento del paciente y la facilidad de administración, se prefiere un enfoque de este tipo, ya que con frecuencia los pacientes son contrarios a tomar múltiples píldoras o formas de dosificación, a menudo múltiples veces al día, durante la duración del tratamiento. Como alternativa, aunque menos preferiblemente, la combinación de la invención se administra como formas de dosificación separadas. En los casos en los que los fármacos que comprenden la composición terapéutica de la invención se administran como formas de dosificación separadas y se requiere co-administración, el inhibidor de la PDE-4 y cada uno de los agentes activos adicionales puede administrarse de forma simultánea, secuencial en cualquier orden, o por separado.

DOSIFICACIONES

5 Las cantidades terapéuticas pueden determinarse empíricamente por los expertos en la técnica y variarán con la afección particular que se tratará, el sujeto, el opioide particular empleado, y la eficacia y toxicidad de cada uno de los agentes activos contenidos en la composición. La dosis real que se administrará variará dependiendo de la edad, el peso y la condición general del sujeto, así como de la gravedad de la afección a tratar, el criterio del profesional médico, y la combinación particular de opioide, inhibidor de la PDE, y cualquier otro agente que se administre.

10 Las cantidades terapéuticamente eficaces pueden determinarse por los expertos en la técnica, y se ajustarán a los requisitos de cada caso en particular. Generalmente, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la PDE variará de una dosificación diaria total, por ejemplo en seres humanos, de aproximadamente 0,1 y 500 mg/día, más preferiblemente, en una cantidad de entre 1 y 200 mg/día, 1 y 100 mg/día, 1 y 40 mg/día, o 1 y 20 mg/día, administrada como una sola dosificación o como múltiples dosificaciones.

15 Dependiendo de la cantidad de dosificación y la afección precisa que se tratará, la administración puede ser una, dos o tres veces al día, o incluso más, durante un transcurso de tiempo de un día a varios días, semanas, meses e incluso años, y puede incluso ser durante toda la vida del paciente. También puede emplearse la dosificación intermitente, por ejemplo, en respuesta a un dolor agudo o subcrónico, con una dosis máxima que no excede lo recomendado por el médico general. Los regímenes de dosificación ilustrativo durarán un periodo de al menos aproximadamente una semana, de aproximadamente 1 – 4 semanas, de 1 – 3 meses, de 1 – 6 meses, de 1 – 50 semanas, de 1 – 12 meses, o más.

MODELOS DE DOLOR

20 La capacidad de un inhibidor de la PDE en combinación con un analgésico opioide para tratar el dolor agudo puede evaluarse mediante cualquiera de los modelos de dolor convencionales conocidos en la técnica. Ejemplos de dichos modelos son los que se indican a continuación.

25 Modelo de Retirada de la Cola: La prueba de retirada de la cola (D'Amour y col., (1941) J. Pharmacol. Exp. and Ther. 72: 74 – 79) es un modelo de dolor agudo. Se coloca una rata envuelta en una toalla en un escenario de prueba de tal forma que una fuente de luz enfocada se dirija a la superficie dorsal de la cola de la rata. Un fotodetector está presente en el escenario de prueba situado opuesto a la fuente de luz y por debajo de la cola de la rata. Al comenzar la prueba, la cola de la rata bloquea la luz, evitando de este modo que la luz llegue al fotodetector. Medición de la latencia comienza con la activación de la fuente de luz. Cuando una rata se mueve o retira la cola, el fotodetector detecta la fuente de luz y detiene la medición. La prueba mide el período de tiempo (duración) que la cola de la rata permanece inmóvil (latente). Las ratas se someten a pruebas antes de la administración a las mismas de un compuesto de interés y después varias veces después de dicha administración. La fuente de luz se establece en una intensidad que produce una latencia de respuesta de la cola de aproximadamente 3 segundos cuando se aplica a las colas de ratas a las que no se les ha administrado ningún compuesto.

35 Modelo de Inmersión de la Cola de la Rata: El ensayo de inmersión de la cola de la rata también es un modelo de dolor agudo. Una rata se mantiene holgadamente en la mano mientras que se cubre con una toalla pequeña plegada de algodón fino con su cola expuesta. La punta de la cola se sumerge en un baño de agua, por ejemplo, a 52 °C, a una profundidad de 5,08 cm (dos pulgadas). La rata responde meneando la cola o retirando la cola del agua; cualquier respuesta se anota como el criterio de valoración de la conducta. Las ratas se someten a pruebas para obtener una latencia de respuesta de la cola (TRL) antes de la administración a las mismas de un compuesto de interés y después se someten de nuevo a pruebas para obtener una TRL varias veces después de dicha administración.

40 Modelo de Hiperalgnesia de la Pata Inducida por Carragenano: La prueba de hiperalgnesia de la pata por carragenano es un modelo de dolor inflamatorio. Se hace una infección subcutánea de carragenano en las patas traseras izquierdas de las ratas. Las ratas se tratan con un agente seleccionado antes, por ejemplo, 30 minutos, de la inyección de carragenano o después, por ejemplo, dos horas después, de la inyección de carragenano. Se prueba la sensibilidad a la presión de las patas de cada animal con un analgesímetro tres horas después de la inyección de carragenano. Véase, Randall y col. (1957) Arch. Int. Pharmacodyn. 111: 409 – 419.

45 También se examinaron los efectos de los agentes seleccionados sobre el edema de las patas inducido por carragenano. Esta prueba (véase, Vinegar y col. (1969) J. Pharmacol. Exp. Ther. 166: 96 – 103) permite una evaluación de la capacidad de un compuesto de invertir o prevenir la formación de edema provocado por una inyección en la pata de carragenano. La prueba del edema de las patas se realiza usando un pletismómetro para las mediciones de las patas. Después de la administración de un agente seleccionado, se inyecta por vía subcutánea una solución de carragenano en la almohadilla lateral en la superficie plantar de la pata trasera izquierda. A las tres horas del tratamiento pos-carragenano, se mide el volumen de la pata tratada (izquierda) y la pata no tratada (derecha) usando un pletismómetro.

55 Modelo de Respuesta Conductual con Formalina: El ensayo de formalina es un modelo de dolor agudo y resistente. La respuesta al tratamiento de formalina es bifásica (Dubuissson y col. (1977) Pain 4: 161 – 174). La respuesta de fase I es indicativa de una respuesta nociceptiva pura a irritante. Se cree que la fase 2, que comienza típicamente de 20 a 60 minutos después de la inyección de formalina, refleja la creciente sensibilización de la médula espinal.

60 Modelo con Filamento de Von Frey: El efecto de los compuestos en la alodinia mecánica puede determinarse mediante el ensayo de filamento de von Frey en ratas con una ligadura ajustada del nervio espinal L-5: un modelo de neuropatía periférica dolorosa. El procedimiento quirúrgico se realiza como se describe por Kim y col. (1992) Pain 50: 355 – 363. Se usa una serie calibrada de filamentos de von Frey para evaluar la alodinia mecánica (Chaplan y col. (1994) J. Neurosci. Methods 53: 55 – 63). Se aplican filamentos para aumentar la rigidez perpendiculares a la superficie plantar media en la distribución del nervio ciático de la pata trasera izquierda. Los filamentos se oprimen lentamente

hasta que se doblan, y después se mantienen durante 4 – 6 segundos. El orden de aplicación de los filamentos y el número de pruebas se determinaron mediante el procedimiento arriba – debajo de Dixon (Chaplan y col., anteriormente). La sacudida y el lamido de la pata y la retirada de la pata del lado de la ligadura se consideran respuestas positivas.

5 Lesión por Constricción Crónica: Las respuestas de la alodinia al calor y al frío pueden evaluarse como se describe a continuación en ratas que tienen una lesión por constricción crónica (CCI). Se produce una mononeuropatía unilateral en ratas usando el modelo de lesión por constricción crónica descrito en Bennett y col. (1988) *Pain* 33: 87 – 107.

10 Se produce CCI en ratas anestesiadas como se indica a continuación. La cara lateral de cada extremidad trasera de la rata se rasura y se lava con Nolvasan. Usando técnicas asépticas, se hace una incisión en la cara lateral de la extremidad trasera en el nivel medio del muslo. El bíceps femoral se disecciona directamente para exponer el nervio ciático. En la extremidad trasera derecha de cada rata, se hacen cuatro ligaduras atadas holgadamente (por ejemplo, Chromic gut 4.0; Ethicon, Johnson and Johnson, Somerville, NJ) alrededor del nervio ciático separadas aproximadamente 1 – 2 mm. En el lado izquierdo de cada rata se realiza una disección idéntica, excepto que el nervio ciático no se liga (simulado). El músculo se cierra con un patrón de sutura continuo con, por ejemplo, 4 – 0 Vicryl (Johnson and Johnson, Somerville, NJ) y la piel suprayacente se cierra con grapas de sutura. A las ratas se les pone etiquetas en las orejas con fines de identificación y devuelven al animalario.

20 Modelo de Calor Radiante: Se someten a ensayo ratas CCI para observar su hiperalgesia térmica al menos 10 días post-op. El aparato de ensayo consiste en una plataforma de vidrio elevada calentada (26,67 – 27,78 °C (80 – 82 °F)). Se confinan individualmente ocho ratas a la vez, que representan todos los grupos de ensayo, en jaulas de plástico invertidas en el suelo de vidrio de la plataforma al menos 15 minutos antes de la prueba. Una fuente de calor radiante colocada debajo del cristal se dirige a la pata trasera plantar de cada rata. La aplicación de calor continúa hasta que se retira la pata (latencia de retirada) o el tiempo transcurrido es de 20 segundos. Este ensayo se aplica también a la pata operada simulada. Se realizan de dos a cuatro ensayos en cada pata, como alternativa, con un intervalo de al menos 5 minutos entre los ensayos. El promedio de estos valores representa la latencia de retirada.

25 Modelo de Alodinia al Frío: El aparato de ensayo y los procedimientos de la prueba conductual se describen en Gogas y col. (1997) *Analgesia* 3: 111 – 118. El aparato para ensayar la alodinia al frío en ratas neuropáticas (CCI) consiste en una cámara de Plexiglass con una placa metálica de 6 cm del fondo de la cámara. La cámara se llena con hielo y agua hasta una profundidad de 2,5 cm por encima de la placa metálica, manteniendo la temperatura del baño a 0 – 4 °C a lo largo de toda la prueba.

30 Modelo de Chung de Dolor Neuropático en Ratas: Las respuestas de alodinia al calor y al frío, así como las sensaciones de alodinia mecánica pueden evaluarse como se describe a continuación en ratas después de una lesión del nervio espinal (por ejemplo, ligadura, transacción). Los detalles son como se describen inicialmente en SH Kim y JM Chung, *Pain* (1992) 50: 355 – 363.

35 El ensayo de Hargreaves: El ensayo de Hargreaves (Hargreaves y col., *Pain* (1998) 32: 77 – 88) también es un modelo de calor radiante para el dolor. Las ratas CCI se someten a ensayo para observar la hiperalgesia térmica al menos 10 días post-op. El aparato de ensayo consiste en una plataforma de vidrio elevada calentada (26,67 – 27,78 °C (80 – 82 °F)). Se confinan individualmente ocho ratas a la vez, que representan todos los grupos de ensayo, en jaulas de plástico invertidas en el suelo de vidrio de la plataforma al menos 15 minutos antes de la prueba. Una fuente de calor radiante colocada debajo del cristal se dirige a la pata trasera plantar de cada rata. La aplicación de calor continúa hasta que se retira la pata (latencia de retirada) o el tiempo transcurrido es de 20 segundos. Este ensayo se aplica también a la pata operada simulada. Se realizan de dos a cuatro ensayos en cada pata, como alternativa, con un intervalo de al menos 5 minutos entre los ensayos. El promedio de estos valores representa la latencia de retirada.

III. EXPERIMENTAL

45 A continuación se indican ejemplos de realizaciones específicas para realizar la presente invención. Los ejemplos se ofrecen únicamente con fines ilustrativos, y no pretenden limitar el alcance de la presente invención de ningún modo.

Se ha procurado asegurar la exactitud con respecto a los números usados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero, por supuesto, debe dejarse un margen para algunos errores y desviaciones experimentales.

50 EJEMPLO 1

TRATAMIENTO CON IBUDILAST POR VÍA INTRAPERITONEAL POCO ANTES DE LA ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA DE MORFINA U OXICODONA

A. Materiales y Procedimientos

Animales

55 Se usaron ratas Sprague-Dawley adultas macho libres de patógenos (300 – 375 g; Harlan Labs, Madison, WI) en todos los experimentos. Las ratas se alojaron en habitaciones con temperatura (23 ± 3 °C) y luz (ciclo de 12 h: 12 h de luz: oscuridad; luces encendidas a 0700) controladas con alimento para roedores convencional y agua disponible *ad libitum*. Todos los procedimientos se aprobaron por el Institutional Animal Care and Use Committee de la Universidad de Colorado en Boulder. Cada estudio representa un n = 6 por grupo.

60 Fármacos

El sulfato de morfina y el clorhidrato de oxycodona se adquirieron en Sigma (St. Louis, MO, Estados Unidos). La morfina y la oxycodona se administraron a 4 mg/kg en un volumen de dosis de 1 ml/kg en una solución salina normal para inyección estéril. El ibudilast se suministró por Avigen (Alameda, CA, Estados Unidos). El ibudilast se administró por vía intraperitoneal a 7,5 mg/kg en un volumen de dosis de 2,5 ml/kg en PEG al 35 %: solución salina de inyección al 65 %. Las dosis de morfina y oxycodona indicadas son en forma de concentraciones de base libre.

Mediciones Conductuales

Ensayos de Hargreaves para analgesia e hiperalgesia. Las ratas recibieron al menos tres habituaciones de 60 min para el entorno de prueba antes de la prueba conductual. Los umbrales para la respuesta conductual a estímulos de calor aplicados a la superficie plantar de cada pata trasera y cola se evaluaron usando un ensayo de Hargreaves modificado (Hargreaves y col., 1988). Todo el ensayo se realizó ciego con respecto a la asignación de grupos. En resumen, los valores de retirada iniciales se calcularon a partir de un promedio de 2 latencias de retirada consecutivas de la cola y las patas traseras izquierdas y derechas, medidas en intervalos de 15 min. Las latencias para el estímulo de alta densidad en la medida inicial variaron de 2 a 3 s, y se impuso un tiempo de corte de 10 s para evitar el daño tisular. Las latencias para el estímulo de baja densidad en la medida inicial variaron de 6 a 7 s, y se impuso un tiempo de corte de 20 s para evitar el daño tisular. El orden de ensayo de las patas y la cola varió de forma aleatoria.

Estadística

Las respuestas analgésicas se calcularon como el % de efecto máximo posible (% de EMP) usando la

latencia de ensayo - latencia inicial

siguiente ecuación % de EMP = $\frac{\text{corte} - \text{latencia inicial}}{\text{corte} - \text{latencia inicial}}$ x 100 (Carmody, 1995). Para el ensayo de Hargreaves de alta intensidad se usó un corte de 10 s. Para el ensayo de Hargreaves de baja intensidad se empleó un corte de 20 s. Ya que no se espera (u observa) ningún efecto unilateral de las patas, se promediaron las latencias de retirada izquierda y derecha. La significancia estadística para el análisis de transcurso del tiempo se evaluó mediante un ensayo ANOVA repetido dos veces con Bonferroni *post hoc* y se comparó con las respuestas analgésicas de los tratamientos activos frente a sus controles vehiculares. El área bajo las curvas se analizó con un ensayo t de student. La significancia se estableció en $P < 0,05$. Los cálculos se realizaron con Excel 2003 SP2 (Microsoft, Redmond, CA, Estados Unidos) & Prism 4.03 (GraphPad, San Diego, CA, Estados Unidos).

B. Experimento 1: Capacidad del ibudilast para inducir analgesia en solitario

Tras las evaluaciones de la latencia de retirada iniciales (- 45 min), los animales recibieron ibudilast o vehículo y se sometieron de nuevo a ensayo 10 min más tarde para determinar si el ibudilast o el vehículo tenían algún efecto en las latencias de retirada. En este momento (tiempo 0), los animales recibieron una inyección de solución salina subcutánea (1 ml/kg) para controlar las condiciones en el Experimento 2 (véase a continuación). Después, los animales se sometieron a ensayo cada 10 minutos durante 80 min alternando ensayos de Hargreaves de alta y baja intensidad.

Como se muestra en las figuras 1A – 1D, la administración de ibudilast (7,5 mg/kg por vía intraperitoneal en un volumen de dosis de 2,5 ml/kg en PEG al 35 % en una solución salina de inyección) o vehículo (PEG al 35 % en solución salina de inyección) no tuvo una influencia significativa sobre las latencias de retirada de la cola (figuras 1A y 1B) o la pata (figuras 1C y 1D) en el ensayo de Hargreaves de alta intensidad (figuras 1A y 1C) o de baja intensidad (figuras 1B y 1D). Una inyección de solución salina subcutánea posterior tampoco produjo ningún cambio nociceptivo significativo.

C. Experimento 2: Capacidad del ibudilast para potenciar la analgesia de la morfina

Tras las evaluaciones de la latencia de retirada iniciales (- 45 min), los animales recibieron ibudilast o vehículo (- 30 min) y se sometieron de nuevo a ensayo en - 10 min. En el tiempo 0, los animales recibieron una inyección de morfina subcutánea (4 mg/kg en un volumen de dosis de 1 ml/kg en solución salina de inyección) y se sometieron a ensayo cada 10 minutos durante 230 min alternando con ensayos de Hargreaves de alta y baja intensidad.

Como se muestra en las figuras 2A – 2D, la administración de ibudilast (7,5 mg/kg por vía intraperitoneal en un volumen de dosis de 2,5 ml/kg en PEG al 35 % en una solución salina de inyección) 30 min antes de la administración de morfina mejoró significativamente los efectos supresores del dolor de la morfina en las latencias de retirada de la cola (figuras 2A y 2B) y la pata (figuras 2C y 2D) en ensayos de Hargreaves de alta (figuras 2A y 2C) y baja intensidad (figuras 2B y 2D). Por lo tanto, aunque tiene poco o ningún efecto en sí mismo en ausencia de la morfina, el inhibidor de la activación glial ibudilast, cuando se co-administró con morfina, medicamentos con morfina, mejoró la eficacia de la morfina para el control del dolor. El análisis del área bajo las curvas en las figuras 2A – 2D confirma el aumento significativo de la analgesia que resulta de la co-administración de ibudilast con morfina tanto para la cola (figura 3A) como para la pata trasera (figura 3B).

D. Experimento 3: Capacidad del ibudilast para potenciar la analgesia de la oxycodona

Tras las evaluaciones de la latencia de retirada iniciales (- 45 min), los animales recibieron ibudilast o vehículo (- 30 min) y se sometieron de nuevo a ensayo en - 10 min. En el tiempo 0, los animales recibieron una inyección de oxycodona subcutánea (4 mg/kg en un volumen de dosis de 1 ml/kg en solución salina de inyección) y se sometieron a ensayo cada 10 minutos durante 230 min alternando con ensayos de Hargreaves de alta y baja intensidad.

Como se muestra en las figuras 4A – 4D, la administración de ibudilast (7,5 mg/kg por vía intraperitoneal en un volumen de dosis de 2,5 ml/kg en PEG al 35 % en una solución salina de inyección) 30 min antes de la oxycodona

5 mejoró significativamente los efectos supresores del dolor de la oxicodona en las latencias de retirada de la cola (figuras 4A y 4B) y la pata (figuras 4C y 4D) en ensayos de Hargreaves de alta (figuras 4A y 4C) y baja intensidad (figuras 4B y 4D). Por lo tanto, aunque tiene poco o ningún efecto en sí mismo en ausencia de la oxicodona, ibudilast, cuando se co-administró con oxicodona, mejoró la eficacia de la oxicodona para el control del dolor. El análisis del área bajo las curvas en las figuras 4A – 2D confirma el aumento significativo de la analgesia que resulta de la co-administración de ibudilast con oxicodona tanto para la cola (figura 5A) como para la pata trasera (figura 5B).

EJEMPLO 2

10 ADMINISTRACIÓN ORAL DE IBUDILAST SIMULTANEAMENTE CON PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES DE MORFINA SUBCUTÁNEA

15 Se aclimataron ratas Sprague-Dawley (CD) macho a una temperatura ambiente de 26,11 °C (79 °F) en condiciones semi-confinadas en una superficie de vidrio calentada (26,11 °C (79 °F)). El primer día, las ratas se aclimataron a una superficie de vidrio durante 20 – 30 minutos. Las ratas estaban en cámaras hechas de plexiglass y podían moverse libremente en cualquier dirección. No se dio ningún estímulo el día 1. El día 2, las ratas se aclimataron durante 5 minutos, y se dirigió un haz de luz de alta intensidad a cada cola de las ratas aproximadamente 4 cm de la punta. El tiempo que se tomó para que la cola de una rata se retirase de la fuente de calor se registró como el periodo latente inicial para la retirada de la cola. Se hicieron tres ensayos con 5 minutos entre los ensayos para cada rata. La fuente de luz se desplazó para el 2º y el 3º ensayo un cm de caudal y rostral del ensayo original para evitar el daño tisular. A los animales se les administró una dosis por vía oral de ibudilast (50 mg/kg en vehículo (HCO60 al 10 % + PEG al 10 % en agua estéril) y/o 1,2 mg/kg de morfina s.c. formulada en solución salina para inyección. Los volúmenes de dosis fueron 1 ml/kg para administración s.c. (es decir, opioide) y 10 ml/kg para administración p.o. A los animales se les administró una dosis y fueron devueltos a sus jaulas hasta 5 minutos antes de momento específico de cada hora, cuando regresaron a la superficie de vidrio y se estimularon con la fuente de calor (3 ensayos / momento específico). El vehículo de ibudilast también mostró no tener actividad analgésica y se realizó igual que el control de solución salina. Los estudios se realizaron en Avigen Inc. según la normativa del IACUC.

RESULTADOS

30 Como se muestra en la figura 6, la morfina (1,2 mg/kg s.c.) y el ibudilast (50 mg/kg p.o.) produjeron una escasa actividad antinociceptiva al administrarse en estas dosis en solitario. Por el contrario, la co-administración de ibudilast oral y morfina s.c. da como resultado un aumento sustancial, mayor que el aditivo en los tiempos de latencia de retirada de la cola en el grupo de tratamiento de combinación frente al terapéutico individual en solitario. Por lo tanto, se muestra que el ibudilast potencia claramente la analgesia inducida por morfina en un modelo de analgesia de rata clásico.

35 Por lo tanto, se describen procedimientos de tratamiento del dolor agudo en un sujeto que comprenden la co-administración de ibudilast con un opioide. El ibudilast se usa para potenciar la eficacia antinociceptiva o analgésica de los opioides (por ejemplo, morfina, oxicodona). Aunque se han descrito en más detalle realizaciones preferidas de la invención objeto, se entenderá que pueden hacerse variaciones obvias sin apartarse del alcance de la invención que se reivindica en este documento.

REIVINDICACIONES

1. Un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE-4) para su uso en el tratamiento del dolor agudo en un sujeto que está sometido a tratamiento con un opioide.
- 5 2. El inhibidor de la PDE-4 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el inhibidor de PDE-4 es ibudilast.
3. El inhibidor de la PDE-4 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que el inhibidor de la PDE-4 o ibudilast es para su administración al sujeto simultáneamente con el opioide.
4. El inhibidor de la PDE-4 para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el inhibidor de la PDE-4, o ibudilast, y el opioide están en la misma composición.
- 10 5. El inhibidor de la PDE-4 para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 ó 4, en el que el inhibidor de la PDE-4, o ibudilast, y el opioide están en composiciones separadas.
6. El inhibidor de la PDE-4 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el opioide es morfina.
- 15 7. El inhibidor de la PDE-4 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el opioide es oxicodona.
8. El inhibidor de la PDE-4 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el inhibidor de la PDE-4 se selecciona entre el grupo que consiste en Rolipram, Arofilina, Roflumilast, Pentoxifilina y Propentofilina.
- 20 9. El inhibidor de la PDE-4 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el sujeto es un ser humano.
10. El inhibidor de la PDE-4 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el inhibidor de la PDE, o ibudilast es para su administración sistémica.
- 25 11. El inhibidor de la PDE-4 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el inhibidor de la PDE, o ibudilast es para su administración intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, oral, intranasal o sublingual.
12. El inhibidor de la PDE-4 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el inhibidor de la PDE, o ibudilast, y el opioide es para su administración con múltiples dosis terapéuticamente eficaces.

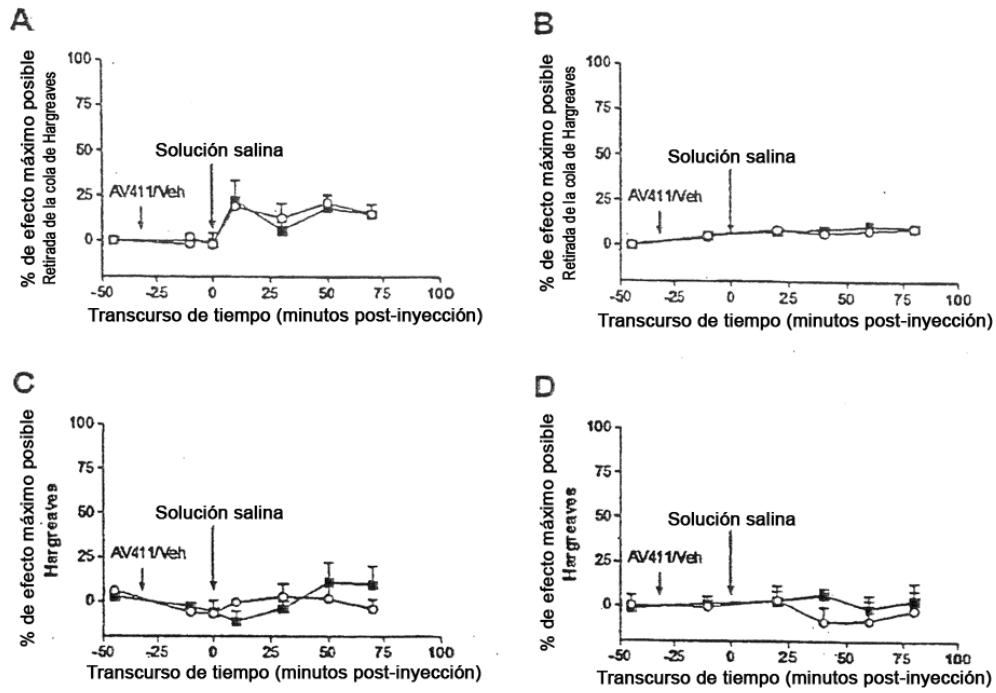


Figura 1

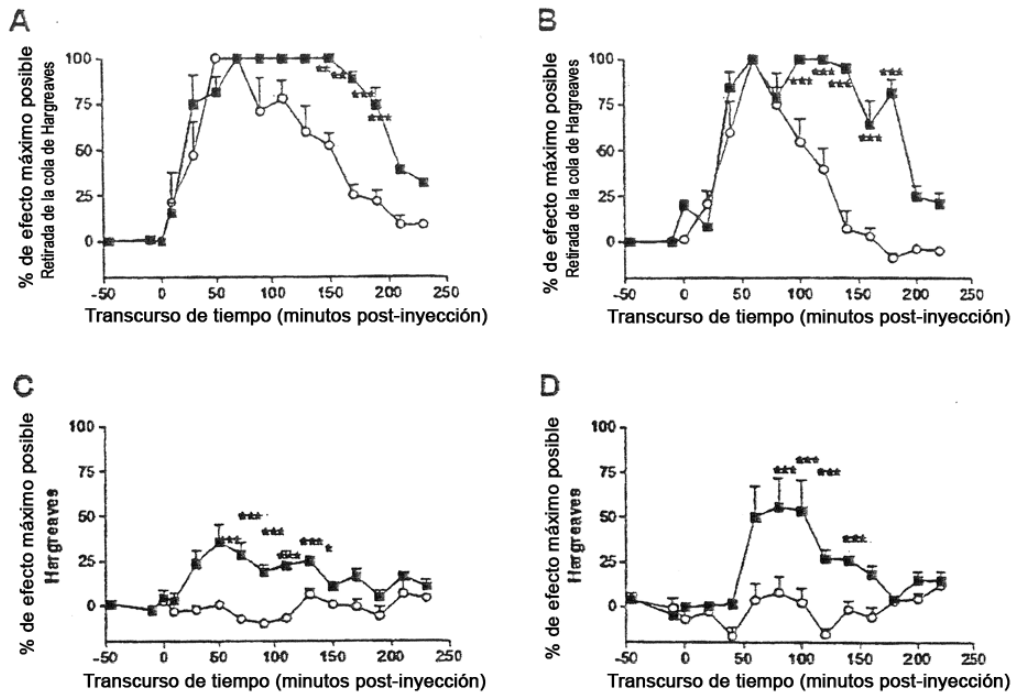


Figura 2

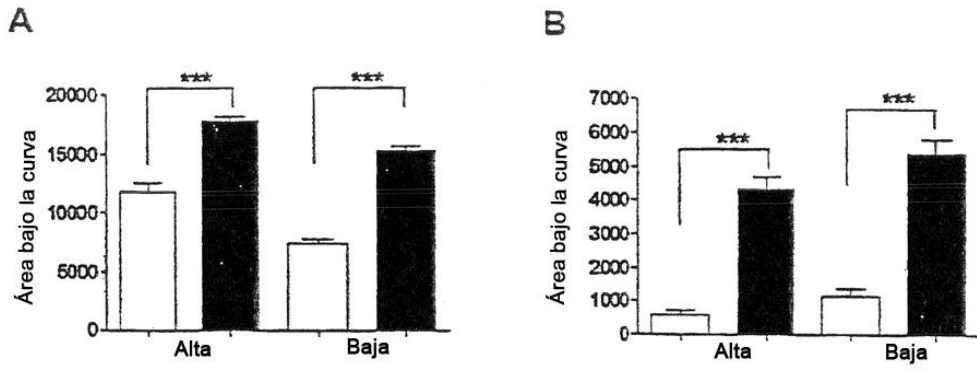


Figura 3

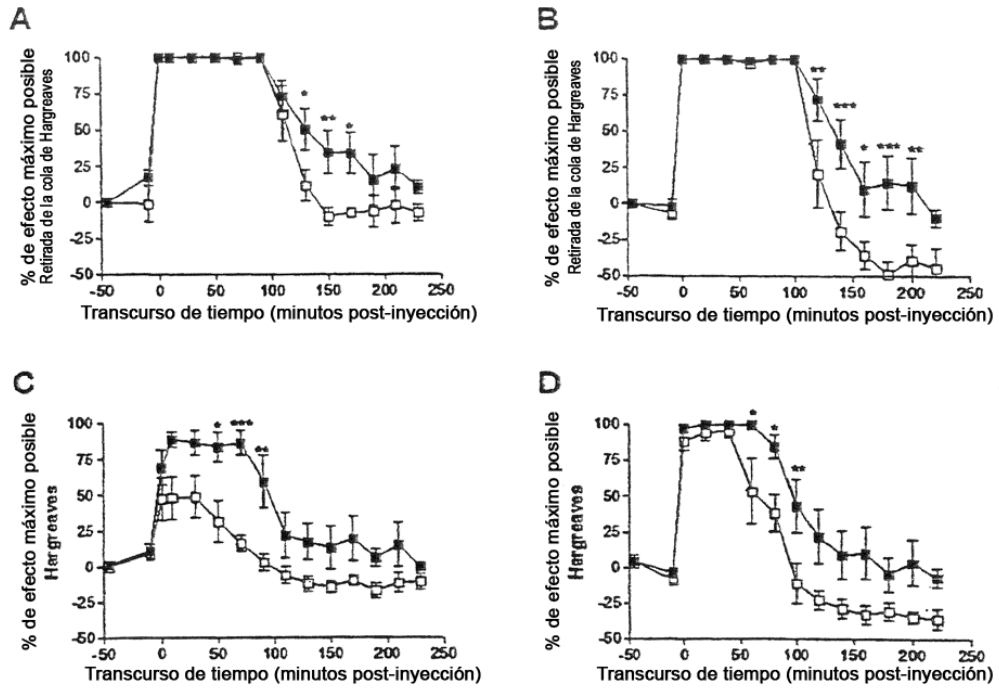


Figura 4

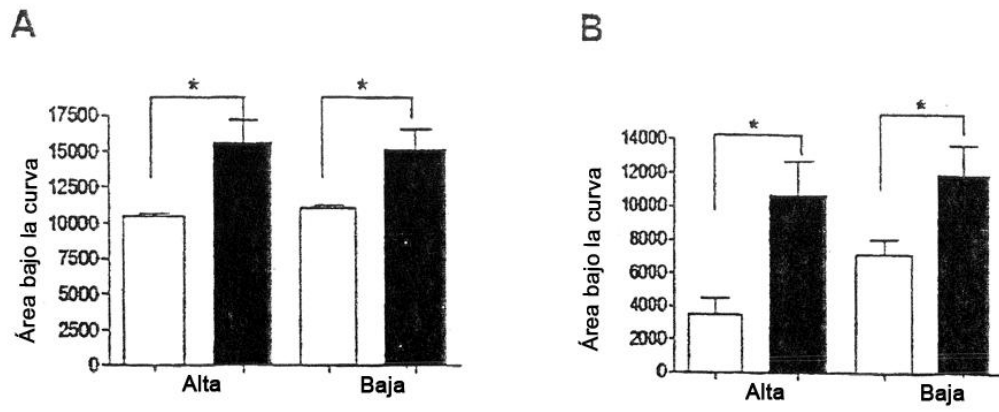


Figura 5

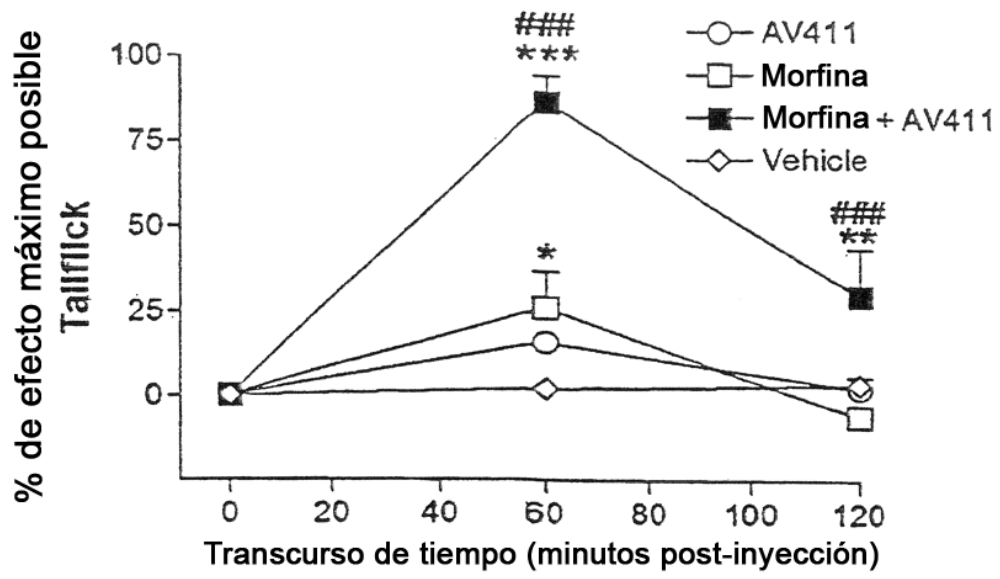


Figura 6