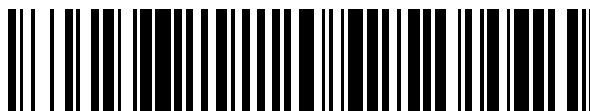


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 874**

51 Int. Cl.:

C07K 7/06 (2006.01)

A61K 38/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2009 E 09758590 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2012 EP 2297179**

54 Título: **Análogos de péptido, particularmente para el tratamiento de dolor crónico**

30 Prioridad:

03.06.2008 PL 38535708

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.04.2013

73 Titular/es:

**INSTYTUT MEDYCZYNY DOSWIADCZALNEJ I
KLINICZNEJ IM. MIROSLAWA
MOSSAKOWSKIEGO POLSKIEJ AKADEMII NAUK
(100.0%)
Ul. Pawi skiego 5
02-106 Warszawa, PL**

72 Inventor/es:

LIPKOWSKI, ANDRZEJ

74 Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 401 874 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

Análogos de péptido, particularmente para el tratamiento de dolor crónico

5 El objeto de la presente invención comprende análogos de péptido que muestran afinidad por receptores opioides y de neurotensina, que presentan la fórmula general mostrada en la figura 1, para administración periférica o central en forma de una infusión, inyección o implante en el tratamiento de dolor fuerte durante inflamación reumatoide, dolor postraumático, tras cirugía u oncológico.

10 Una señal de dolor, que surge como resultado de enfermedad o daño tisular, se transmite al sistema nervioso central donde genera la sensación de dolor. La magnitud del estímulo de dolor se regula mediante el sistema de receptores nociceptivos y antinociceptivos ubicado en la superficie de las células nerviosas. Los péptidos opioides endógenos comprenden uno de los factores naturales reducen la señal de dolor como resultado de la activación de receptores antinociceptivos. Los receptores opioides también se activan mediante la administración de analgésicos opioides, tales como morfina o fentanilo. El sistema opioide es sólo uno de una amplia gama de sustancias naturales y sus receptores que regulan conjuntamente la transmisión y modulación de señales de dolor. La plasticidad de este sistema da como resultado el hecho de que la administración a largo plazo de analgésicos opioides provoque una remodelación adaptativa del sistema neuroregulador inicial de transmisión de señales de dolor, lo que a su vez da como resultado un aumento de la tolerancia al fármaco y formación de dependencia.

20 Se determinó que el neuropéptido endógeno neurotensina está implicado en la transmisión de señales de dolor. Yano K, Kimura S, Imanishi Y, 1998, "Simultaneous activation of two different receptor systems by enkephalin/neurotensin conjugates having spacer chains of various lengths.", *European Journal of Pharmacological Sciences*, vol. 7, págs. 41-48 describe compuestos en los que un péptido que afecta a receptores opioides estaba conectado a neurotensina mediante enlaces peptídicos de diversas longitudes. Los compuestos híbridos producidos mostraron una gran afinidad por receptores opioides y de neurotensina. La investigación con analgésicos en animales sugiere una actividad sinérgica de los dos péptidos conjugados.

30 KHARCHENKO EP *et al.*: "Chimeras from regulatory peptides as an instrument for the analysis of their action", *DOKLADY AKADEMII NAUK SSSR*, vol. 297, n.º 5, 1 de mayo de 1987 (01/05/1987), páginas 1264-1267, dan a conocer un péptido quimérico que consiste en el péptido opioide encefalina y un fragmento C-terminal de neurotensina. Se enseña además que el péptido quimérico tiene un efecto analgésico.

35 Durante la investigación sobre la dependencia de la actividad biológica con respecto a la estructura de péptidos opioides y neurotensina, se mostró de manera inesperada que los péptidos opioides y la neurotensina presentan fragmentos de péptido compartidos o estructuralmente similares esenciales para una alta afinidad por receptores opioides y de neurotensina. Esta investigación dio como resultado una serie de nuevos análogos de péptido en los que la parte activa del péptido opioide está parcialmente compartida con el péptido de neurotensina. Se mostró de manera inesperada que los análogos que presentan la fórmula general mostrada en la figura 1 muestran una fuerte afinidad por los receptores opioides y de neurotensina. Los péptidos administrados a animales experimentales en el espacio subaracnoideo indujeron un fuerte efecto analgésico. La administración del péptido a una dosis analgésica no provocó tolerancia al fármaco tal como se observa para la morfina administrada a lo que es inicialmente una dosis analgésica. Además de manera inesperada, se mostró que los análogos que presentan la fórmula general mostrada en la figura 1 también inducen un fuerte efecto analgésico en modelos de inflamación crónica. La figura muestra una fórmula general de análogos de péptido con una afinidad por receptores opioides y de neurotensina, en la que R₁ significa un residuo de aminoácido seleccionado de entre: D-lisina o D-arginina, y R₂ y R₃ son idénticos o diferentes e indican un residuo de aminoácido seleccionado de entre: lisina o arginina.

50 El objeto de la presente invención son análogos de péptido que presentan la fórmula general mostrada en la figura 1, caracterizados por una alta afinidad por receptores opioides así como de neurotensina, implicados en la transmisión o modulación de señales de dolor, que pueden usarse en el tratamiento de dolor crónico que surge como resultado de enfermedad, traumatismo posoperatorio o tras accidente.

55 En particular, el objeto de la presente invención son compuestos seleccionados del grupo que consiste en: tirosil-D-lisil-fenilalanil-fenilalanil-arginil-arginil-prolil-tirosil-isoleucil-leucina, tirosil-D-arginil-fenilalanil-fenilalanil-lisil-lisil-prolil-tirosil-isoleucil-leucina y tirosil-D-lisil-fenilalanil-fenilalanil-lisil-lisil-prolil-tirosil-isoleucil-leucina.

60 El siguiente aspecto de la invención es un uso del péptido según la invención, tal como se definió anteriormente, en la producción de un fármaco analgésico.

65 Posiblemente, el fármaco producido está diseñado para administración periférica o administración al sistema nervioso central, particularmente los provocados por inflamación, tales como estados reumatoides, neuropáticos u oncológicos, por cáncer, o inflamación reumatoide, o gota, o esclerosis múltiple, u osteoporosis, o neuropatías posoperatorias, o traumatismo tras accidente o crecimiento tumoral. Particularmente, el fármaco producido está diseñado para interactuar con receptores de neurotensina.

Para ilustrar mejor la actividad de la presente invención que consiste en la actividad analgésica de los compuestos presentados en la figura 1, los ejemplos adjuntos demuestran la eficacia de una administración múltiple de los compuestos en modelos animales de dolor. Sin embargo, el alcance de la presente invención no debe limitarse de ninguna manera al contenido de los ejemplos a continuación.

5 Los péptidos con la fórmula general mostrada en la figura 1 se sintetizaron en fase sólida según un esquema de síntesis general usando el protocolo Fmoc descrito en la monografía de W. C. Chan y P. D. White, "Moc solid phase peptide synthesis: a practical approach", Oxford University Press, Oxford, 2000. Se inició la síntesis usando Moc-leucina conjugada con una resina de tipo Wang mediante desacoplamiento secuencial del protector de Fmoc y unión
10 de aminoácidos Fmoc apropiados. Se usó TFA al 99% para desprender el péptido formado del vehículo polimérico. Se purificó el péptido sin tratar usando un procedimiento de dos etapas: usando un tamiz molecular (Sephadex LH-20) y luego HPLC. Cada serie dio como resultado péptidos puros como sales de clorhidrato, con resultados de análisis de aminoácidos y espectroscopía de masas según los cálculos teóricos.

15 **Ejemplo I**

Se indujo inflamación en ratones administrando adyuvante de Freund en la pata. Se observó inflamación en el plazo de dos días. Tras una semana, se examinó la actividad analgésica del análogo de péptido tirosil-D-lisil-fenilalanil-fenilalanil-arginil-arginil-prolil-tirosil-isoleucil-leucina frente a dolor agudo provocado por inmersión de la cola a 55°C.
20 La administración intravenosa del análogo de péptido a una tasa de 20 mg/kg provocó analgesia completa en ratones con inflamación.

Ejemplo II

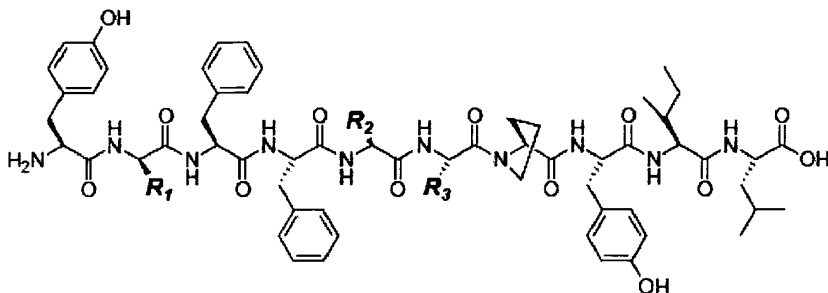
25 En un modelo animal de dolor oncogénico, en ratones, se indujo inflamación mediante la administración de aproximadamente un millón de células de melanoma murino en la pata trasera. Tras dos días se observó un aumento de la inflamación debido a crecimiento tumoral. Tras dos semanas de desarrollo del tumor se examinó el efecto de tirosil-D-arginil-fenilalanil-fenilalanil-lisil-lisil-prolil-tirosil-isoleucil-leucina frente a dolor agudo provocado por inmersión de la cola en agua a 55°C. La administración intraperitoneal del análogo de péptido a 30 mg/kg provocó
30 analgesia completa en ratones con inflamación.

Ejemplo III

35 Dos semanas antes del experimento, se les implantaron a las ratas cánulas en el espacio subaracnoideo. El día del experimento se examinó la actividad analgésica administrando el péptido tirosil-D-lisil-fenilalanil-fenilalanil-lisil-lisil-prolil-tirosil-isoleucil-leucina. Una dosis de 5 mg de análogo provoca analgesia completa frente a dolor térmico durante 1 hora. Una dosis diaria de 5 mg no provocó cambios en el efecto analgésico extensivo del péptido administrado.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto con la fórmula general:



5

en la que: R_1 indica un residuo de aminoácido seleccionado de entre: D-lisina o D-arginina, un R_2 y R_3 son idénticos o diferentes e indican residuos de aminoácido seleccionados de entre: lisina o arginina.

10 2. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en: tirosil-D-lisil-fenilalanil-fenilalanil-arginil-arginil-prolil-tirosil-isoleucil-leucina, tirosil-D-arginil-fenilalanil-fenilalanil-lisil-lisil-prolil-tirosil-isoleucil-leucina y tirosil-D-lisil-fenilalanil-fenilalanil-lisil-lisil-prolil-tirosil-isoleucil-leucina.

15 3. Uso del péptido según la reivindicación 1 ó 2 en la producción de un fármaco analgésico.

4. Uso según la reivindicación 3, caracterizado porque el fármaco producido está diseñado para administración periférica o administración al sistema nervioso central, particularmente los provocados por inflamación, tales como estados reumatoides, neuropáticos u oncogénicos, por cáncer o inflamación reumatoide, o gota, o esclerosis múltiple, u osteoporosis, o neuropatías posoperatorias, o traumatismo tras accidente o crecimiento tumoral.

20

5. Uso según la reivindicación 3, caracterizado porque el fármaco producido está diseñado para interactuar con receptores de neurotensina.

25 6. Uso según la reivindicación 3, caracterizado porque el fármaco producido está en forma de una infusión venosa para administración periférica, o un implante subdérmico, o un implante intraperitoneal o un implante subaracnoideo.

7. Uso según la reivindicación 3, caracterizado porque el fármaco producido está en forma de una composición de múltiples fármacos usada en terapia que también contiene otros principios activos farmacéuticamente aceptables.

30 8. Uso según la reivindicación 3, caracterizado porque el fármaco producido está en forma de un liofilizado estéril, que debe disolverse en una cantidad apropiada de solución salina fisiológica antes de su uso.

9. Uso según la reivindicación 3, caracterizado porque el fármaco producido está en forma de una composición que contiene un polímero sólido que es el vehículo para el principio activo.

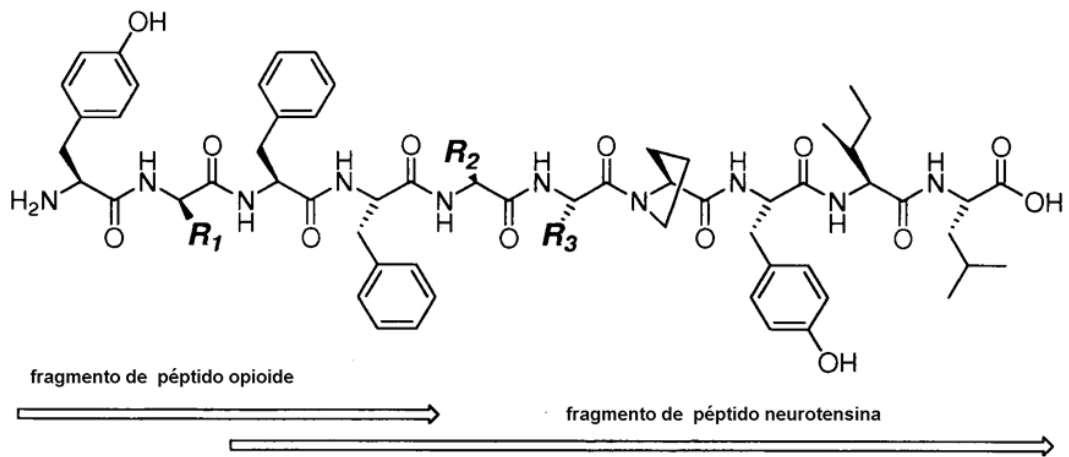


Figura 1