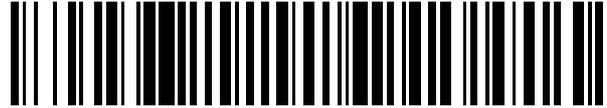


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 422 293**

51 Int. Cl.:

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.04.2007 E 07754711 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2013 EP 2007388**

54 Título: **Opiopatias**

30 Prioridad:

03.04.2006 US 395242

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

10.09.2013

73 Titular/es:

**BROOKS-KORN, HOWARD (100.0%)
128 PARK PLACE
MILLBRAE CA 94030, US**

72 Inventor/es:

BROOKS-KORN, HOWARD

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 422 293 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

Opiopatías

Campo de la invención

5 La invención se expone en las reivindicaciones adjuntas y se refiere a una formulación para uso veterinario y un producto veterinario. Las realizaciones de la descripción, que no están comprendidas dentro del ámbito de dichas reivindicaciones, se proporcionan únicamente para fines ilustrativos y no forman parte de la presente invención. La presente descripción se refiere a dolencias neuropáticas, polineuropáticas, neurológicas y neurogénicas típicamente caracterizadas por paresis/parálisis. Estas dolencias pueden implicar una concentración anormal de uno o más opioides endógenos, o el bloqueo, sub-expresión o sobre-expresión de uno o más receptores opioides. A este respecto, la descripción abarca usos, procedimientos y composiciones terapéuticas que usan opiáceos y/o sus receptores. En particular, la descripción se refiere a ciertos procedimientos de ensayos de laboratorio, procedimientos de ensayos clínicos, procedimientos de investigación y desarrollo, procedimientos industriales, procedimientos de tratamiento, usos terapéuticos nuevos y formas de dosificación farmacéuticas para humanos y veterinarias, regímenes de dosificación y formulaciones, especialmente las pertenecientes a la opiopatía (particularmente hipo-opiopatía).

15 **Antecedentes de la invención**

El interés en los opioides y sus receptores ha estado enfocado en gran medida en su uso como analgésico para el tratamiento del dolor. Un foco médico secundario ha estado centrado sobre usos tales como la supresión de la tos, tratamiento de la diarrea y sedación sin pérdida de la consciencia. La identificación y conocimiento de efectos secundarios de los opioides (tales como estreñimiento, emesis, depresión cardíaca y respiratoria, inducción de euforia y adición) han sido también el sujeto de mucha investigación.

Al tiempo que algunos informes han hecho notar el papel de los opioides endógenos como transmisores neuromusculares, el potencial de estos compuestos para el abuso y su posición legal como sustancias controladas, se estima que han dado lugar a la aparición de importantes prejuicios contra la clase de fármacos opioides en su conjunto, lo que ha disuadido la posterior aclaración de sus propiedades y el desarrollo de agentes farmacéuticos activos dentro de la clase de fármacos. En particular, el papel jugado por los opioides endógenos en el mantenimiento de las funciones corporales normales y el impacto de la concentración anormal de opioide endógeno ha permanecido disociado con la etiología y/o patofisiología de las dolencias en humanos y animales. Esto y el potencial terapéutico de opiáceos para el tratamiento de dichas dolencias ha sido revisado a todos los fines prácticos hasta el presente y las solicitudes de patentes anteriores referenciadas más adelante por el autor de la presente invención.

30 La solicitud anterior del inventor presente (Documento de EE.UU. 03/0166670-A1; No. de Serie 10/367.386) divulga el uso de opiáceos para el tratamiento de neuropatías mediadas centralmente y periféricamente, polineuropatías, trastornos y síndromes que incluyen, pero sin limitarse a ellos, paresis/parálisis lingual, faríngea, laríngea, esofágica, esfínter de la vejiga urinaria, espina lumbar y lumbosacro, pelvis y miembro pélvico. Esta solicitud anterior informa de la satisfactoria reversión de la paresis/parálisis en dichos trastornos y síndromes, particularmente mediante la administración de formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata o sostenida de hidrocodona, oxycodona y sulfato de morfina, y expone el uso similar de otros opiáceos. La presente solicitud ilustra además estas enseñanzas, particularmente con vista a la premisa de que las concentraciones anormales de uno o más opioides endógenos, o el bloqueo, sub-expresión o sobre-expresión de uno o más receptores opioides, puede representar una etiología subyacente de una dolencia que requiere tratamiento, pero para la cual únicamente ha habido disponibles cuidados paliativos. Esta solicitud anterior no expone igualmente la necesidad de una formulación resistente a la diversión que pueda fácilmente administrarse a sujetos veterinarios al tiempo que disuada de su uso por humanos. El Documento de EE.UU. 6.586.443 está dirigido al tratamiento de la esclerosis múltiple y/o el herpes mediante la administración de una dosis baja de un antagonista opioide tal como naltrexona o naloxona. El Documento de EE.UU. 6.451.806 está destinado a la co-administración de antagonista opioide con un opioide, tal como oxycodona, con el fin de evitar efectos secundarios opioides al tiempo que proporciona un tratamiento eficaz del dolor. El Documento EP 1 293 195 A1 está dirigido a la prevención del abuso por masticación o inhalación, de formas de dosificación farmacéuticas para humanos orales sólidas que están diseñadas para ser ingeridas enteras. El objetivo se logra mediante el uso de un agente que produce aversión tales como irritantes respiratorios, sustancias amargas y sustancias cítricas que crean una respuesta aversiva en una persona que ingiere la formulación mediante masticación o inhalación.

50 **Revisión y dolencias del sistema nervioso de los mamíferos**

El sistema nervioso de los mamífero comprende los Sistemas Nerviosos Central y Periférico. El Sistema nervioso Central ("SNC") comprende el cerebro y sus componentes funcionales. El Sistema Nervioso Periférico ("SNP") comprende todos los nervios craneales y espinales y sus componentes funcionales. Los nervios craneales y espinales pareados proporcionan los medios de comunicación entre el cerebro, la médula espinal y el resto del cuerpo, actuando a través de unas series complejas de reacciones químicas intracelulares dinámicamente equilibradas.

Terminología. En dolencias del sistema nervioso, cuando la causa se origina fuera del sistema nervioso, el trastorno se denomina "neuroológico", y cuando la causa se origina dentro del sistema nervioso se denomina "neurogénico". Cuando un grupo de signos o síntomas neurológicos o neurogénicos son reconocidos conjuntamente como una

única dolencia, se les denomina como un “trastorno”. Cuando dos o más trastornos (con sus signos y síntomas esperados) son reconocidos como parte de un estado de enfermedad neurológica o neurogénica más amplia, se denomina como un “síndrome”. Cuando los signos clínicos asociados con un trastorno o síndrome son el resultado de la disfunción de un único nervio se denomina como una “**neuropatía**”. Cuando los signos clínicos asociados con una dolencia son el resultado de la disfunción de dos o más nervios individuales se denomina como una “**polineuropatía**”. Los nervios disfuncionantes en una polineuropatía pueden estar localizados tanto en el SNC, el SNP, o en ambos sistemas simultáneamente.

Las dolencias que implican al SNC, SNP o a ambos sistemas, impactan directamente el área(s) del cuerpo normalmente inervado por dicho sistema o sistemas. En ciertas dolencias tratadas de acuerdo con la presente descripción, el área impactada por la disfunción del sistema nervioso es un tejido muscular, resultante de una pérdida total o parcial de función muscular, y la dolencia se denomina una “**neuromiopatía**”. Estas dolencias son observadas individualmente o como parte de un síndrome neurológico y/o neurogénico mayor, y pueden ser heredadas o adquiridas. Cuando no se mantiene una función parcial en el tejido muscular inervado, se denomina “**paresis**”. Cuando una función no se mantiene en el tejido muscular inervado, se denomina “**parálisis**”. La “**paresis/parálisis**” o “**P**” se define para los fines de la presente invención como pérdida parcial o total de función en tejido muscular inervado.

Paresis/parálisis lingual (“LiP”) afecta la capacidad de un individuo para aprehender alimento, pasar un bolo alimenticio a la parte posterior de la faringe e interfiere con la capacidad del individuo para tragar alimento, saliva o agua; el trastorno resultante se conoce como “**Disfagia Oral o Lingual**”. Si las necesidades nutricionales del individuo no son cumplimentadas de manera eficaz, puede ocurrir la muerte como el resultado del deterioro físico del cuerpo y la eventual parada del órgano como consecuencia de los efectos prolongados de deshidratación, malnutrición y eventual ayuno. La LiP puede igualmente obstruir las vías respiratorias superiores, dando lugar potencialmente a neumonía por aspiración y/o asfixia. Hasta la fecha no existe cura conocida para la LiP. El foco de la terapia se mantiene sobre estrategias para asegurar una ingesta de dieta adecuada de alimento y agua, mantenimiento de una vía respiratoria abierta, control eficaz de la higiene oral y tratamiento de las consecuencias de la neumonía por aspiración.

Paresis/parálisis faríngea (“PhP”) puede interrumpir los reflejos normales de abrir la boca y/o tragar dando como resultado la ineficaz ingesta de alimento y agua, puede conducir a neumonía por aspiración (dado que la abertura dentro de la tráquea está cubierta de manera no eficaz durante la ingestión), puede permitir el retorno de la regurgitación de alimento o fluido dentro de las cavidades nasal y oral y puede deteriorar el paso normal de aire dentro de la tráquea; el trastorno resultante se conoce como “**Disfagia Faríngea**”. Si las necesidades nutricionales y de vías respiratorias de un individuo no son cumplimentadas de manera eficaz, puede ocurrir la muerte como el resultado de complicaciones del ayuno, neumonía por aspiración y/o asfixia. Hasta la fecha no existe cura conocida para la PhP. El foco de la terapia se mantiene sobre estrategias para asegurar una ingesta nutritiva adecuada mientras se hace frente a los problemas continuos asociados con la aspiración de fluido y alimento dentro de los pulmones y el mantenimiento de una vía respiratoria abierta.

Paresis/parálisis laríngea (“LaP”) puede deteriorar la capacidad de una persona para articular sonidos, puede causar una obstrucción de las vías respiratorias superiores disminuyendo severamente el flujo de aire dentro de los pulmones, y puede permitir la aspiración de alimento y fluido dentro de la tráquea (debido a que los aritenoides dejan de cerrarse de manera eficaz sobre la abertura traqueal durante la ingestión); el trastorno resultante en perros y gatos se conoce como “**Parálisis Recurrente del Nervio Laríngeo**”. A un trastorno equino comparable se conoce como “**ronquido**”. Si las afecciones médicas de la paresis/parálisis laríngea no son tratadas de manera eficaz, puede ocurrir la muerte como el resultado de complicaciones procedentes de la neumonía por aspiración, fallo respiratorio y finalmente parada cardíaca. Hasta la fecha no existe cura conocida para la LaP. El foco de la terapia permanece sobre estrategias para mantener una vía respiratoria abierta y adecuada dentro de la tráquea que permita alcanzar suficiente oxígeno a los pulmones y sobre estrategias para tratar con la neumonía por aspiración y sus consecuencias. Históricamente, cuando la dificultad respiratoria atribuida a la LaP se presentaba al mismo tiempo que la paresis/parálisis pélvica y/o espinal, la dolencia se la denominaba como “**Complejo Polineuropatía-Parálisis Laríngea**”.

Paresis/parálisis esofágica (“EP”) implica una pérdida de movimiento peristáltico normal del alimento más abajo del esófago y dentro del estómago, y puede dar como resultado la retención de alimento masticado y de fluido dentro del esófago. Dicha retención de alimento y fluido causa una respuesta inflamatoria que puede conducir a esofagitis por retención, iniciando la regurgitación de los contenidos esofágicos dentro de la faringe oral y nasal, y puede permitir la aspiración de los contenidos esofágicos regurgitados dentro de los pulmones. El trastorno más común asociado con la EP se conoce como “**Megaesófago**”. La muerte por Megaesófago puede producirse como consecuencia de los efectos a largo plazo del ayuno, como un resultado de complicaciones de “**Esofagitis por Retención**”, y/o como consecuencia de complicaciones secundarias de neumonía por aspiración. Hasta la fecha no se conoce cura para la EP. El foco de la terapia se mantiene sobre estrategias para permitir pasivamente que el alimento masticado y el fluido fluyan desde la faringe oral dentro del estómago, y sobre estrategias médicas para el tratamiento de la esofagitis resultante incluyendo la neutralización de los efectos de diferentes composiciones químicas sobre las superficies de las mucosas cuando las ayudas posicionales fallan para prevenir el movimiento de retorno pasivo de los alimentos dentro de la faringe oral/nasal, y el tratamiento de los efectos de la neumonía por aspiración si esta se produce.

La paresis/parálisis del esfínter urinario neurogénica (“NUBSP”) puede dar como resultado la fuga intermitente o continua de salida de orina de la vejiga; el trastorno resultante se conoce como **”Incontinencia del Esfínter de la Vejiga Urinaria Neurogénica”**. La fuga de la vía de la orina o sitio de acumulación determina los síntomas asociados con esta incontinencia. Uretritis, Cistitis, Nefritis, Vaginitis, Vaginitis Perivulvar o Vulvar y Dermatitis por Escaldadura Urinaria son algunas de las consecuencias secundarias asociadas con la NUBSP. Otras formas de incontinencia de la vejiga urinaria difieren significativamente de la NUBSP. Por ejemplo, la incontinencia de la vejiga urinaria puede resultar también como consecuencia del cáncer del esfínter, del alojamiento de un cuerpo extraño en el esfínter (tal como cisto urolitos, piedras de vejiga aka), como consecuencia de incontinencia por sobrecarga (cuando se consume demasiado líquido se da lugar a que el esfínter falle al volverse incapaz de mantener volúmenes anormalmente grandes de orina) y como consecuencia de la incontinencia urgente (cuando el paciente sufre la sensación de necesidad de orinar cuando la vejiga no está llena, incluso aunque no exista patología en la vejiga o en el esfínter de la vejiga). Hasta la fecha no se conoce cura para la NUBSP. El foco de la terapia se mantiene sobre estrategias para controlar la fuga de orina (por ejemplo, Cirugía de Suspensión de la Vejiga urinaria, la cual está disponible en los pocos casos excepcionales en los que la corrección de un defecto anatómico trataría la incontinencia) o para absorber la fuga de orina (usando pañales o ropa interior sanitarias), para tratar áreas primarias y secundarias de inflamación o infección, y para mantener la fuga y las áreas en que se ha producido la fuga tan limpias, secas, y sanitarias como sea posible.

Paresis/parálisis de la espina lumbar y lumbosacra (“LLSP”) puede causar la pérdida progresiva de función de los músculos del esqueleto sobre la espina lumbar y lumbosacra, lo que se presenta visualmente como atrofia y debilidad en estas áreas. Conforme el trastorno progresa, llega a ser crecientemente más difícil usar la espalda en incluso la mayoría de las funciones básicas tales como doblarse, estirarse y girarse del torso superior. Hasta la fecha no se conoce cura para la LLSP. El foco de la terapia se mantiene sobre estrategias para ayudar en el desplazamiento, estar sentado, estar de pie y reclinado, así como proporcionar andadores, bastones, raíles, rampas, ascensores para minusválidos, etc., especialmente diseñados.

Paresis/parálisis de pelvis y miembro pélvico /”PPLP”) causa la pérdida progresiva de función y parálisis eventual de los músculos sobre la pelvis y los miembros pélvicos, lo que se presenta visualmente como atrofia y debilidad en estas áreas. La pérdida progresiva de tono muscular y fuerza en la pelvis y los miembros pélvicos hace que incluso las funciones más rudimentarias tales como estar de pie, sentarse, levantarse, y desplazarse sean casi imposibles sin algún tipo de asistencia externa. Hasta la fecha no se conoce cura para la PPLP. El foco de la terapia se mantiene sobre estrategias para movimientos asistidos cuando se ponen de pie, caminan o sientan, tales como proporcionar andadores, bastones, muletas y coches con ruedas especialmente diseñados. Eventualmente, cualquier función que requiera movimiento muscular o fuerza por debajo de la cintura fallará.

Atrofia neuropática abarca el cansancio del músculo después de un período postrado de inervación anormal. Las dolencias humanas relacionadas incluyen atrofia muscular espinal (SMA) y atrofia muscular espinal con angustia respiratoria tipo 1 (SMARD1). Tal como se ha expuesto en el National Institute of Neurological Disorders and Stroke’s Spinal Muscular Atrophy Information Page <http://www.gov/disorders/sma/sma.htm> (de la cual se han tomado las descripciones siguientes), las atrofas musculares espinales son todas enfermedades recesivas autosómicas. La SMA tipo I (también denominada enfermedad de Werdnig-Hoffmann) es evidente antes del nacimiento o dentro de los primeros momentos de vida. Es una enfermedad de la que se informa que está causada por mutaciones en el gen neurona motora de supervivencia telómero que implica atrofia neurógena principalmente en grupos de músculos próximos; síntomas que incluyen flojera de miembros y tronco, movimientos débiles de los brazos y piernas, dificultades en tragar y alimentarse y respiración descompensada. Los niños afectados nunca se sientan o están de pie y usualmente mueren antes de los dos años de edad. La SMA tipo II usualmente comienza entre los 3 y 15 meses de edad, los síntomas incluyen problemas respiratorios, miembros flojos, disminución o ausencia de reflejos de los tendones internos, y contracciones espasmódicas de brazo, pierna, o músculos de la lengua. Estos niños pueden aprender a sentarse, pero nunca serán capaces de estar de pie o caminar; la expectativa de vida varía. Los síntomas de la SMA tipo III (también denominada enfermedad de Kugelberg-Welander) aparecen entre los 2 y 17 años de edad, e incluyen una manera anormal de andar; dificultad para correr, pasos a saltos, o levantarse de una silla; y ligero temblor de los dedos. La atrofia muscular espinobulbar progresiva (o síndrome de Kennedy) puede ocurrir entre los 15 y 60 años de edad. Los síntomas incluyen debilidad de músculos en la lengua y cara, dificultad para tragar, habla descompensada, y excesivo desarrollo de las glándulas mamarias en los varones.

La SMARD1 es una enfermedad de la neurona motora recesiva autosómica que afecta a los lactantes, que se presenta con angustia respiratoria debido a parálisis diafragmática y progresiva debilidad muscular (fundamentalmente miembro inferior distal). Se ha informado que la SMARD1 es el resultado de mutaciones en el gen que codifica la proteína 2 de unión μ de inmunoglobulina (IGHMBP2), relacionado con un miembro de la superfamilia 1 de ARN de helicasas, las cuales están implicadas, por ejemplo, en la transcripción, traducción, corte y empalme, exportación de núcleos, biogénesis de ribosomas y el deterioro de ARNm mediado por falta de sentido entre otras interacciones proteína-proteína. Un modelo experimental de SMARD1 ha sido descrito en ratones mutantes *nmd*. (Véase, por ejemplo, Maddatu, T., y otros, Human Molecular Genetics, vol. 13, No. 11, págs.. 1105-1115, (2004) y Grohmann, K., y otros, Human Molecular Genetics, vol. 13, No. 18, págs.. 2031-2042, (2004))

Sarcopenia se describe como la pérdida en relación con la edad de masa y función muscular del esqueleto (caracterizada por fuerza y fatigabilidad) comenzando a una edad tan temprana como en la cuarta década de la vida en los

humanos. La fuerza muscular reducida en las personas mayores es una causa principal de su prevalencia incrementada de incapacidad, tal como la impotencia para caminar y caídas. Se ha informado de cambios musculares distintivos asociados con la sarcopenia incluyendo una disminución de fibras musculares de tipo 2, síntesis de proteínas musculares mezcladas, síntesis de la cadena pesada de la miosina, y síntesis de proteína mitocondrial (Véase, por ejemplo, Karakelides, H. y otros, Curr. Top. Dev. Biol., vol. 68, págs. 123-48, (2005)).

Dolor y su tratamiento, tal como se expone en The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Edition, Chapter 21 de Goodmann & Gilman con relación a la acción de agentes analgésicos. Existe una “distinción entre *dolor* como una *sensación específica*, ayudado por distintas estructuras neurofisiológicas, y *dolor* como *sufrimiento* (la sensación original más las reacciones evocadas por la sensación). En general, se está de acuerdo en que todos los tipos de experiencias dolorosas, tanto sean producidas experimentalmente como ocurridas clínicamente como un resultado de la patología, incluyen la sensación original y la reacción a dicha sensación. Es igualmente importante distinguir entre dolor causado por la estimulación de receptores nociceptivos y transmitidos sobre las vías neurales intactas (dolor *nociceptivo*) y dolor causado por el daño a estructuras neuronales, que frecuentemente implican supersensibilidad neuronal (dolor *neuropático*). Aunque el dolor nociceptivo responde usualmente a analgésicos opioides, el dolor neuropático responde típicamente pobremente a analgésicos opioides y puede requerir dosis superiores de fármaco (cita omitida)”.

Las dolencias tales como las anteriores son frecuentemente progresivas por naturaleza y eventualmente puede dar como resultado la disfunción permanente del órgano o área particular del cuerpo implicada. Puesto que únicamente hay actualmente disponibles tratamientos paliativos para los que sufren de dichas dolencias debilitantes, existe una considerable necesidad para mejores alternativas terapéuticas. Es de señalar que la presente invención no pertenece al tratamiento fallo/depresión/parálisis respiratoria inducida por morfina, o al tratamiento del botulismo y sus secuelas, o al tratamiento del tipo de dolencias resultantes de una causa, lesión o toxina exógena,

LOS OPIOIDES

Los péptidos opioides exógenos sirven como hormonas y como neuromoduladores. Entran dentro de tres familias distintas: las encefalinas, endorfinas y dinorfinas, derivadas respectivamente *in situ* a partir de los distintos precursores preproencefalina, pro-opiomelanocortina (“POMC”) y preprodinorfina, los cuales a su vez están codificados por tres genes correspondientes. Varían de tamaño desde 5 a 31 restos, comparten una secuencia amino-terminal común (el motivo opioide), y varían en sus extremos C-terminales. Un sistema neuropéptido recién descubierto que tiene un alto grado de identidad de secuencia con los péptidos opioides ha sido denominado el sistema *nociceptina/orfanina* FQ (o “N/OFQ”). Los péptidos opioides endógenos que sirven como hormonas son secretados dentro de la circulación por las glándulas que las producen y suministrados dentro de una diversidad de tejidos diana distantes en los cuales inducen una respuesta. Los tres tipos de péptidos opioides se encuentran en la pituitaria, las glándulas adrenales, el hipotálamo y en el tallo encefálico, así como en muchos tejidos de órganos a lo largo del cuerpo que incluyen el corazón, páncreas, placenta, riñones y órganos gastrointestinales. Los péptidos opioides endógenos que sirven como neuromoduladores son producidos y secretados por células nerviosas y actúan en el cerebro y la médula espinal para modular las acciones de otros neurotransmisores.

Las encefalinas incluyen la leu-encefalina, met-encefalina, met-encefalina-Arg-Phe, met-encefalina-Arg-Gly-Leu, y una serie de péptidos que contienen met-encefalina en el N-terminal que incluyen el péptido E y el péptido F. Los péptidos proencefalina se encuentran en áreas del SNC que se presume están relacionadas con la percepción del dolor, la modulación del comportamiento, la modulación del control motor, la regulación del sistema nervioso autonómico y funciones neuroendocrinológicas. Igualmente, estos péptidos se encuentran en la médula adrenal y en los plexos nerviosos y glándulas exocrinas del estómago e intestino. La mayoría de la neuronas que contienen encefalinas tienen axones cortos, lo que indica que dichas encefalinas actúan cerca de sus puntos de síntesis. Las endorfinas incluyen: α -endorfina, β -endorfina y γ -endorfina. Su POMC precursor se produce mediante células localizadas fundamentalmente dentro del SNC, con una distribución que corresponde a áreas del cerebro humano en las que la estimulación eléctrica puede aliviar el dolor. Las neuronas que contienen β -endorfina pueden encontrarse fundamentalmente en el hipotálamo y en el núcleo del tracto solitario, una región del tallo cerebral. Los péptidos procedentes del POMC se presentan en los lóbulos anterior e intermedio de la pituitaria y también en células islotes pancreáticas. El POMC contiene igualmente las secuencias primarias para la hormona adrenocorticotrófica (“ACTH”), para la hormona estimulante de α -melanocito (“ α -MSH”) y para la β -lipotropina (“ β -LPH”); su producción está estimulada por la Hormona de Liberación de Corticotropina (CRH); la escisión específica del tejido se lleva a cabo por los precursores convertasas PC-1 y/o PC2 \pm 7B2. Las dinorfinas incluyen: dinorfina A, dinorfina B, b-neoendorfina, y péptidos más pequeños tales como dinorfina A1-8, dinorfina A1-13 y dinorfina A1-17. Las neuronas que contienen péptidos procedentes de preprodinorfina están difusamente distribuidos en el cerebro, por ejemplo, en el hipotálamo. Las neuronas que contienen β -endorfina o dinorfinas tiene axones grandes que se extienden a regiones del cerebro distantes así como la glándula pituitaria, tallo cerebral y médula espinal, lo que indica que los péptidos actúan distantes de sus puntos de síntesis.

Han sido identificados tres tipos principales de receptores opioides: mu (μ), delta (δ) y kappa (κ); existe igualmente un receptor N/OFQ. Todos ellos pertenecen a la familia receptora asociada a la proteína G (GPCR). Se estima que cada tipo de receptor tiene múltiples sub-tipos. Estos receptores tienen distribuciones anatómicas únicas en el cerebro, médula espinal y la periferia (tal como se ha determinado mediante técnicas autoradiográficas). Se estima que

las endorfinas están generalmente asociadas con receptores δ , en tanto que las dinorfinas están fundamentalmente asociadas con receptores κ ; estos últimos son los que muestran la más alta selectividad frente a ligandos endógenos. No obstante dicha selectividad, existe una "diafonía" significativos entre péptido y tipos receptores. Un péptido opioide dado puede interactuar con más de un tipo de receptor opioide que varían, por ejemplo, de una forma que depende de la concentración.

En la modulación de neurotransmisores, los péptidos opioides endógenos son frecuentemente liberados conjuntamente con otras moléculas neurotransmisores en el cerebro, glándula pituitaria, glándula adrenal, y por neuronas individuales en el SNC y SNP. La función de los pares neurotransmisores péptidos de co-liberación no ha sido hasta la fecha completamente esclarecida, pero la evidencia sugiere que los péptidos opioides pueden alterar las proporciones de liberación de otros neurotransmisores clásicos, por ejemplo, inhibiendo la liberación de acetilcolina, dopamina y norepinefrina, o modulando la liberación de serotonina y ácido gamma-aminobutírico o bien hacia arriba o bien hacia abajo. Estos neurotransmisores están directamente implicados en los canales de iones controlados por transmisores que transmiten los impulsos nerviosos que estimulan la contracción de las células de los músculos. El impacto de dicha modulación puede dar como resultado final un incremento o disminución de neurotransmisión, por ejemplo, dependiendo de si la neurona que ha sido modulada es una neurona inhibidora. Igualmente, se ha informado que los péptidos opioides hacen que las neuronas diana sean más difíciles de excitar al incrementar la diferencia de voltaje que existe entre el interior y el exterior de la célula, hiperpolarizando las neuronas y, de esta forma, reduciendo las proporciones de quemado y liberación de neurotransmisores.

Los opiáceos se clasifican químicamente como compuestos alcaloides. El opiáceo prototípico, morfina, se aisló primeramente a partir de la amapola del opio (*papaver somniferum*) a principios del siglo diecinueve. Los opiáceos pueden dividirse de una manera amplia en cinco grupos químicos distintos: fenantreno, bencilisoquinoleína, tetrahydroisoquinoleína, criptopina, y diversos (*Remington's Pharmaceutical Sciences*, pág. 433, (1975)). Los fármacos útiles terapéuticamente han sido obtenidos fundamentalmente de las clases fenantreno y bencilisoquinoleína. Los fenantrenos principales son morfina, codeína, y tebaína. Las bencilisoquinoleínas principales son papaverina y noscapina.

El uso el más común de los opiáceos en el mercado de la prescripción actual es por sus propiedades analgésicas. Los opiáceos, al igual que los péptidos opioides endógenos, producen sus efectos mediante la unión a los diversos tipos de receptores opioides a través del SNC y SNP; un opiáceo dado puede unirse con uno o más tipos de receptores. Se ha informado que los opiáceos actúan como analgésicos mediante la elevación del umbral del dolor y la alteración de la respuesta fisiológica al dolor. Los efectos farmacológicos varían entre los opiáceos, dependiendo del receptor, su localización en el cuerpo, y el tipo de interacción entre el opiáceo y el receptor.

Aunque los efectos farmacológicos primarios de la mayoría de los opiáceos tal como actualmente se usan son analgésicos, anti-tusivos y de sedación sin pérdida de consciencia (conjuntamente con uso inapropiado para inducción de euforia), los efectos farmacológicos de los opiáceos, al igual que los opioides endógenos, se extienden más allá del dolor. Un opiáceo, apomorfina, estimula directamente la zona del iniciador quimiorreceptor en el cerebro, iniciando una respuesta emética o vomitiva (la cual puede ser de ayuda en una situación de emergencia en la que se desea estimular la emesis) en tanto que el butorfanol (otro opiáceo) se ha usado como un anti-emético, para ayudar a controlar los vómitos inducidos por el agente quimioterapéutico Cisplatina (Schuring, y otros, (1982)). Los efectos gastrointestinales notados en respuesta a la administración de opiáceos incluyen: incremento o disminución en la cantidad de ácido clorhídrico secretado dentro del estómago; e incremento en el tono en la porción antral del estómago y duodeno superior (el tono segmental en reposo se incrementa, disminuyendo marcadamente el movimiento propulsor de los contenidos intestinales, lo cual ayuda en el tratamiento de la diarrea intestinal superior, pero puede conducir al efecto secundario comúnmente relacionado con opiáceos de estreñimiento si no existe diarrea presente).

Se han propuesto igualmente expectativas de usos de mayor amplitud. Un estudio de opioides endógenos (Khan, y otros, "Effect of β -endorphin on the contractile responses in mouse skeletal muscle", *Muscle & Nerve*, vol. 18, págs. 1250-1256, (1995)) ensayó diversos agonistas específicos del receptor endógeno para determinar sus acciones sobre el músculo esquelético. El estudio concluyó que "agonistas opioides específicos pueden tener aplicación clínica en el tratamiento de enfermedades neuromusculares tal como miastenia gravis en la cual el defecto se manifiesta en la unión neuromuscular". Ninguno de los tratamientos actuales con inhibidores colinoesterasa reversibles tales como piridostigmina son no-específicos y conducen a efectos secundarios debidos a acciones en sitios muscarínicos, mencionándose condicionalmente la posibilidad de uso de opioides para evitar dichos efectos secundarios a "si puede desarrollarse un agonista que actúe sobre un subtipo específico de receptor". La Patente de EE.UU. No. 6.723.343 divulga el uso de una formulación que contienen un sustituto azúcar de una sal tramadol para el tratamiento del dolor, incontinencia urinaria, toses, reacciones inflamatorias y alérgicas, depresión, abuso de fármacos y alcohol, gastritis, diarrea, enfermedad cardiovascular, enfermedad respiratoria, enfermedad mental y epilepsia. El Documento WO 02/060445 describe una serie de compuestos específicos del receptor opioide κ para el tratamiento de estados de enfermedad mejorados mediante la unión de receptores opioides, que les incluyen "como agentes citostáticos, como agentes antimigraña, como inmunomoduladores, como inmunosupresores, como agentes anti-artríticos, como agentes antialérgicos, como virucidas, para tratar la diarrea como antisicóticos, como antiesquizofrénicos, como antidepresivos, como agentes uropáticos, como antitusivos, como agentes antiadictivos, como agentes anti-fumadores, para tratar el alcoholismo, como agentes hipotensores, para tratar y/o prevenir parálisis resultante

de isquemia traumática, neuroprotección general contra trauma isquémico, como adjuntos para tratamiento del factor de crecimiento de nervios de hiperalgesia e injertos de nervios, como anti-diuréticos, como estimulantes, como anti-convulsivos, o para tratar la obesidad, mencionando adicionalmente el tratamiento de discinesia asociada con tratamiento L-dopa en la enfermedad de Parkinson”.

- 5 No obstante lo anterior, sigue siendo desconocido hasta la presente solicitud el que un grupo de dolencias de mamíferos pueden ser atribuidas a niveles de opioides endógenos anormales y que pueden ser tratadas mediante la administración de uno o más agentes activos anti-opiopáticos.

Sumario de la invención

10 La invención se establece en las reivindicaciones adjuntas y se refiere a una formulación para uso veterinario y un producto veterinario. Las realizaciones de la descripción que no están comprendidas dentro del ámbito de dichas reivindicaciones se proporcionan únicamente con fines ilustrativos y no forman parte de la presente invención. Si usted estuvo en una consulta de un facultativo en 2006, le parecería totalmente rutinario oír una declaración tal como: “Los resultados de los ensayos muestran que su nivel de hormona tiroidea está demasiado bajo, por ello, vamos a darle una medicina que le proporcionará lo que usted ha perdido. Usted se sentirá bien en poco tiempo”. Los
15 opioides endógenos realizan numerosas funciones en un cuerpo sano, mucho más allá de calmar el dolor nociceptivo. Se ha observado ahora que concentraciones anormales de estas sustancias que se producen de manera natural (es decir, “opioopatía”) pueden manifestarse en la forma de dolencias que hasta la fecha han sido completamente disociadas con opioides o sus concentraciones endógenas. Las opioopatías se estima que son tan penetrantes que en el futuro llegará a ser común en la consulta de un facultativo oír declaraciones tales como: “Los resultados de los
20 ensayos muestran que uno de sus niveles de opioides está demasiado bajo, por ello, vamos a darle una medicina que le proporcionará lo que usted ha perdido. Usted se sentirá bien en poco tiempo”.

La presente descripción proporciona nuevos procedimientos para la clasificación, diagnóstico y/o tratamiento de un grupo de dolencias de humanos y veterinarias que implican concentraciones de opioides endógenos. Igualmente, se proporciona un nuevo uso para una clase existente de compuestos, los opioides, para tratar dolencias opioopáticas, particularmente paresis/parálisis, pseudo-atrofia y/o dolor opioopático, y en la fabricación de formulaciones farmacéu-
25 ticas y veterinarias para ello. La descripción se refiere igualmente a dolencias neuropáticas, polineuropáticas, neurológicas y neurogénicas típicamente caracterizadas por paresis/parálisis. Estas dolencias pueden implicar una concentración anormal de uno o más opioides endógenos, o el bloqueo, sub-expresión o sobre-expresión de uno o más receptores opioides. A este respecto, la descripción abarca usos, procedimientos y composiciones terapéuticas que usan opiáceos y/o sus receptores. En particular, la descripción se refiere a ciertos procedimientos de ensayo de laboratorio, procedimientos de ensayos clínicos, procedimientos de investigación y desarrollo, procedimientos indus-
30 triales, procedimientos de tratamiento, nuevos usos terapéuticos y formas de dosificación farmacéuticas para humanos y veterinarias, regímenes de dosificación y formulaciones, especialmente las pertenecientes a la opioopatía (particularmente hipo-opioopatía).

35 En un aspecto de la presente invención, se proporcionan procedimientos de tratamiento, particularmente un procedimiento para el tratamiento de una opioopatía mediante la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad eficaz de un agente activo anti-opioopático. La opioopatía tratada en dicho procedimiento puede implicar un nivel anormal de un opioide endógeno. Esta puede ser una hipo-opioopatía caracterizada por la deficiencia de un opioide endógeno. El agente activo anti-opioopático usado en estos procedimientos puede ser un equivalente exógeno o reemplazado por dicho un opioide endógeno, o seleccionado por tener la misma especificidad de tipo de receptor opioide que el opioide endógeno.
40

Las opioopatías tratadas en estos procedimientos pueden implicar cualquiera de las siguientes dolencias individuales, grupos de dolencias o sub-grupos de las mismas:

- 45
- paresis/parálisis, pseudo-atrofia, dolor opioopático, inmunovigilancia, vigilancia de tumores, modulación del comportamiento, modulación neuromuscular o modulación neuroendocrina;
 - paresis/parálisis, pseudo-atrofia, dolor opioopático, inmunovigilancia, vigilancia de tumores o modulación neuroendocrina;
 - paresis/parálisis, pseudo-atrofia o dolor opioopático;
 - paresis/parálisis o pseudo-atrofia;

50

 - Síndrome Obstructivo Respiratorio Superior o Síndrome Polineuropático que responde a Opioides;
 - paresis/parálisis lingual, faríngea, laríngea, esofágica, esfínter de la vejiga urinaria neurogénico, espina lumbar y lumbosacra, y pelvis y miembro pélvico;
 - paresis/parálisis del esfínter de la vejiga urinaria neurogénico que responde a opioides;
 - cardiomiopatía, depresión mediada centralmente, insuficiencia cardíaca congestiva, o íleo intestinal paralítico;

- Disfunción del Sistema Nervioso Autónomo Múltiple, Esclerosis Múltiple, Miastenia Gravis, Enfermedad de Parkinson, Síndrome Post-Polio o ALS; y

- Disfunción del Sistema Nervioso Autónomo Múltiple, Esclerosis Múltiple, Enfermedad de Parkinson, Síndrome Post-Polio o ALS.

5 Las opiopatías y procedimientos de tratamiento pueden igualmente implicar cualquiera de las siguientes (párrafo 033):

- pseudo-atrofia, en la que el tratamiento da como resultado un rápido retorno de la función y tono muscular en comparación con el tratamiento de atrofia;

10 • Esclerosis Múltiple, Enfermedad de Parkinson o ALS, en la que el agente activo anti-opiopático incluye un agonista opiáceo y un antagonista opioide;

- Esclerosis Múltiple, en la que el agente activo anti-opiopático se administra en una cantidad suficiente para normalizar la transmisión neuronal y neuromuscular, y para atenuar la regulación de IL-2;

- Esclerosis Múltiple, en la que el agente activo anti-opiopático es hidrocodona u oxycodona, administrada en una cantidad suficiente para tratar la incontinencia emocional;

15 • Esclerosis Múltiple, en la que el agente activo anti-opiopático es hidrocodona, administrada en una cantidad suficiente para tratar la incontinencia emocional; y

- Miastenia Gravis, en la que el agente activo anti-opiopático (por ejemplo, hidroclicloruro de oxycodona) es una dosis muy baja de una formulación de liberación inmediata.

20 El sujeto tratado en cualquiera de los procedimientos anteriores es un mamífero y puede ser un mamífero humano o un no humano. El sujeto puede ser un humano. El sujeto puede ser un perro (párrafo 034).

El agente activo anti-opiopático usado en cualquiera de los procedimientos puede ser cualquier miembro individual, grupo o sub-grupo de los siguientes:

25 • morfina, codeína, tebaína, papaverina, noscapina, hidromorfona, metapon, oximorfona, levorfanol, hidrocodona, oxycodona, tramadol, narolfina, naloxona, naltrexona, meperidina, un congénere de meperidina, metadona, un congénere de metadona, levorfanol, un congénere de levorfanol, fenazocina, propoxifeno, etoheptazina, o una sal de los mismos farmacéuticamente o veterinariamente aceptable;

- morfina, codeína, hidromorfona, hidrocodona, oxycodona, naloxona, naltrexona o una sal de los mismos farmacéuticamente o veterinariamente aceptable; y

- morfina, oxycodona, o una sal de los mismos farmacéuticamente o veterinariamente aceptable.

30 El agente activo anti-opiopático usado en estos procedimientos puede incluir igualmente un agonista opioide (preferiblemente morfina, oxycodona, tramadol o hidrocodona) y un antagonista opioide (preferiblemente naltrexona). Como alternativa, el agente activo anti-opiopático usado en cualquiera los procedimientos anteriores puede ser un precursor o un vector péptido opioide para la introducción de un gen recombinante para modular *in situ* el opioide o la expresión del receptor opioide.

35 La identificación del agente activo anti-opiopático idóneo y la dosis para un sujeto tratado en un procedimiento de la descripción, puede llevarse a cabo mediante las etapas siguientes: (a) administración de una dosificación inicial de un agente activo anti-opiopático durante un periodo inicial de tiempo, (b) determinación de si la dosificación proporciona tratamiento eficaz para el sujeto, (c) si se determina que la dosificación proporciona tratamiento eficaz, continuación de la administración del agente activo anti-opiopático a la dosificación inicial, o (d) si se determina que la dosificación inicial no proporciona tratamiento eficaz, incremento de la dosificación por un factor que varía desde aproximadamente 1,25 hasta 2,0 a cuya dosificación se administra el agente activo anti-opiopático durante un periodo subsiguiente de tiempo, y (e), repetición de las etapas (b) y (c) o (d) hasta proporcionar tratamiento eficaz, o si se alcanza la dosificación máxima tolerada por el sujeto, cambio a un agente activo anti-opiopático diferente o interrupción del tratamiento. Los periodos inicial y subsiguientes de tiempo para cada etapa de escalado de dosis son de aproximadamente 2 a 14 días. Un escalado de dosis preferido es de 1,5 veces la cantidad de la dosificación previa. (párrafo 036)

50 Otro aspecto más de la descripción proporciona usos de unos agentes activos anti-opiopáticos y/o opioides en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una cualquiera de las dolencias siguientes: opiopatía, pseudo-atrofia, Síndrome Obstrutivo Respiratorio Superior, Síndrome Polineuropático que responde a Opioides y Paresis/Parálisis del Esfínter de la Vejiga Urinaria Neurogénico que responde a Opioides.

Igualmente, se proporcionan formulaciones farmacéuticas o veterinarias para el tratamiento de una opiopatía que comprenden un agente activo anti-opiopático y un excipiente aceptado farmacéuticamente o veterinariamente. Las

5 opioatías tratadas con estas formulaciones pueden implicar cualquiera de las dolencias individuales, grupos o subgrupos, por ejemplo, tal como se han mencionado en los párrafos 033 y 034 más arriba. El agente activo antiopioatíco usado en dichas formulaciones puede ser tal como se establece en el párrafo 036 más arriba. Dichas formulaciones pueden incluir un deplector para hacerle inadecuado para diversión, por ejemplo, mediante la adición de capsaína a un comprimido en una cantidad que no interfiera con la ingestión y absorción normal, pero que disuadirá del abuso disolviendo el comprimido para inyección.

10 Las formulaciones veterinarias de la invención incluyen igualmente un ingrediente deplector, por ejemplo, un ingrediente de olor, aroma, textura u otro ingrediente que, aunque apetitoso para un mamífero no humano es inaceptable para un ser humano. En ciertas de dichas formulaciones de la invención, el deplector se considera un contaminante si está incluido en una formulación destinada para consumo humano (por ejemplo, pelo, arena, partes de insectos o heces, tratadas para ser no perjudiciales para un sujeto de las especies para las cuales la formulación está destinada). Como alternativa, las formulaciones veterinarias de la invención pueden fabricarse en una forma de dosificación que es inadecuada para consumo humano, por ejemplo, un hueso para mascar. Los productos veterinarios que comprenden dichas formulaciones pueden tener un envase exterior prominentemente marcado para destacar la presencia del deplector como una llamada de atención contra el consumo humano.

15 Un producto farmacéutico o veterinario de acuerdo con la descripción puede usarse en la familiarización del paciente y/o en dosis que varían con los procedimientos y formulaciones de la descripción, que incluyen: (a) una formulación farmacéutica o veterinaria que tiene un agente activo anti-opioatíco a un nivel de dosificación de partida, en una cantidad suficiente para administración dentro de un periodo inicial de tiempo, (b) una segunda dicha formulación que tiene dicho agente activo anti-opioatíco en un nivel de dosificación incrementada superior, en el que la dosificación se incrementa por un factor que varía desde aproximadamente 1,25 hasta 2,0, en una cantidad suficiente para administración durante un periodo subsiguiente de tiempo, y (c) instrucciones para administración del agente activo anti-opioatíco y determinación de las dosis eficaces terapéuticamente y máximas toleradas. La primera y segunda formulaciones pueden envasarse por separado y/o etiquetarse con el fin de facilitar la distinción entre ellas y terminación de la dosificación durante cada dicho periodo de tiempo.

20 Otro aspecto de la invención proporciona procedimientos para la diagnosis (y en algunos casos la diagnosis y tratamiento) de un sujeto sospechoso de tener una dolencia opioatíca. Uno de dichos procedimientos abarca la determinación de si cualquiera de los niveles opíodes endógenos del sujeto son anormales, y tras la identificación de una anomalía de nivel opioide endógeno, la administración al sujeto de una cantidad eficaz terapéuticamente de un agente activo anti-opioatíco suficiente para tratar la opioatía. Como alternativa, tras la identificación de que no existe anomalía de nivel opioide endógeno, el procedimiento permite la conclusión de que el sujeto no sufre de opioatía y la evaluación de diagnosis y tratamientos alternativos.

25 La determinación del nivel opioide endógeno puede realizarse mediante análisis de laboratorio de una muestra (por ejemplo, sangre, suero, plasma, orina, fluido sinovial, fluido cerebroespinal, fluido linfático o una biopsia de tejidos) obtenida del sujeto, por ejemplo mediante ELISA, o RRA. Las cantidades de opíodes endógenos en la muestra se evalúan para determinar si el nivel de cualquiera de los opíodes endógenos es anormal. Dicha evaluación puede realizarse, por ejemplo, mediante comparación frente a niveles basales obtenidos mediante el ensayo de manera similar de uno o más sujetos normales.

30 Como alternativa, la determinación del nivel opioide endógeno puede llevarse a cabo mediante un análisis clínico del sujeto, por ejemplo, mediante PET. Dicho análisis mediante PET implica típicamente la administración al sujeto de un opioligando marcado con radionúclido fisiológicamente aceptable y la medición de un nivel local del mismo. Como alternativa, pueden administrarse al sujeto unas series de opioligandos marcados diferencialmente con radionúclido, fisiológicamente aceptados, representativos de una distribución opioide endógeno normal y medirse mediante PET los niveles locales de los agentes respectivos. Dichos procedimientos de PET pueden llevarse a cabo primeramente realizando un escáner por PET de la línea basal, la administración de uno o más de dichos opioligandos, la espera durante un periodo suficiente para permitir la localización del opioligando, la repetición del escáner por PET y la comparación de los resultados obtenidos frente a la línea basal. Como alternativa, la concentración medida o distribución de un opioide endógeno puede compararse frente a un patrón normal o una distribución de opioligando conocida para confirmar el estado opioatíco sospechoso. El opioligando usado en dichos análisis puede ser un agente activo anti-opioatíco específico para un receptor opioide conocido por asociarse con la dolencia sospechosa del sujeto, por ejemplo, oxícodona marcada con ¹³N-radionúclido u oxícodona marcada con ¹⁵O-radionúclido o una sal aceptable farmacéuticamente o veterinariamente de los mismos.

35 Como alternativa, la determinación del nivel opioide endógeno puede llevarse a cabo mediante un análisis clínico del sujeto, por ejemplo, mediante PET. Dicho análisis mediante PET implica típicamente la administración al sujeto de un opioligando marcado con radionúclido fisiológicamente aceptable y la medición de un nivel local del mismo. Como alternativa, pueden administrarse al sujeto unas series de opioligandos marcados diferencialmente con radionúclido, fisiológicamente aceptados, representativos de una distribución opioide endógeno normal y medirse mediante PET los niveles locales de los agentes respectivos. Dichos procedimientos de PET pueden llevarse a cabo primeramente realizando un escáner por PET de la línea basal, la administración de uno o más de dichos opioligandos, la espera durante un periodo suficiente para permitir la localización del opioligando, la repetición del escáner por PET y la comparación de los resultados obtenidos frente a la línea basal. Como alternativa, la concentración medida o distribución de un opioide endógeno puede compararse frente a un patrón normal o una distribución de opioligando conocida para confirmar el estado opioatíco sospechoso. El opioligando usado en dichos análisis puede ser un agente activo anti-opioatíco específico para un receptor opioide conocido por asociarse con la dolencia sospechosa del sujeto, por ejemplo, oxícodona marcada con ¹³N-radionúclido u oxícodona marcada con ¹⁵O-radionúclido o una sal aceptable farmacéuticamente o veterinariamente de los mismos.

40 Un procedimiento de diagnóstico veterinario para un sujeto sospechoso de sufrir UROS canino, puede llevarse a cabo manteniendo la boca del sujeto cerrada y determinando si los signos y síntomas de UROS permanecen obvios durante la respiración nasal; la ausencia de signos y síntomas obstructivos respiratorios durante la respiración nasal en un sujeto que muestra dichos signos durante la respiración con la boca abierta es indicativa de UROS. A modo de confirmación en un sujeto ensayado positivamente tal como se ha descrito inmediatamente antes, puede administrarse al sujeto un agente activo anti-opioatíco seguido de observación repetida para determinar la persistencia o la resolución de dichos signos y síntomas durante la respiración con la boca cerrada.

Otro aspecto del diagnóstico de la descripción proporciona un procedimiento para la determinación del perfil de responsabilidad opiácea de un sujeto, mediante la co-administración al sujeto de unas series de agentes activos anti-opiopáticos marcados con radionúclidos aceptables fisiológicamente y la medición de los niveles locales de los agentes respectivos mediante PET.

- 5 Otro aspecto más relacionado con el ensayo de la descripción proporciona un procedimiento de determinación de si una sustancia de ensayo es un agente activo anti-opiopático, mediante (a) suministro a un sujeto de ensayo que sobre-produce o sub-produce un opioide endógeno que corresponde a una característica opiopática distinta de la cantidad producida de dicho opioide; (b) observación de la característica en el sujeto; (c) administración de la sustancia de ensayo al sujeto; (d) observación de la característica en el sujeto tratado; y (e) comparación de la característica antes y después de la administración de la sustancia de ensayo, cuando el tratamiento de la característica corresponde a una actividad anti-opiopática. El sujeto de ensayo puede ser un ratón recombinante, o similar.

10 Igualmente, se proporcionan kits, por ejemplo, para uso en los procedimientos y ensayos de diagnóstico de la descripción que incluyen un opioligando marcado con un radionúclido aceptable fisiológicamente. Los kits pueden incluir más de uno de dichos opioligandos marcados, cuando dichos opioligandos representan diferentes clases de unión y/o opioides endógenos asociados con un estado opiopático y pueden preferiblemente detectarse simultáneamente y distinguirse mediante PET. Dichos opioligandos pueden formularse con un excipiente aceptable farmacéuticamente o veterinariamente y proporcionado en una forma de dosificación adecuada para administración a un sujeto de ensayo.

15 Otro de los aspectos de diagnóstico y ensayo de la descripción proporciona un dispositivo de tomografía de emisión de positrones que tiene un hardware para la diagnosis *in situ* de una opiopatía, y software para analizar los datos obtenidos mediante el uso del hardware (a la vista de los niveles basales de opioides endógenos) y generar un informe a partir de los mismos. Dicho informe puede incluir una identificación de un opioide endógeno medido a un nivel anormal o incluso una recomendación de diagnóstico específica. Los procedimientos de diagnosis, ensayos, kits y dispositivos de la descripción pueden usarse además en procedimientos de recogida de datos clínicos opiopáticos, por ejemplo, mediante la obtención de una muestra de un mamífero humano o no humano que muestra síntomas de una dolencia opiopática y la determinación de los niveles opioides endógenos de dicha muestra.

20 Independientemente de las presentes propuestas de aplicación referentes al mecanismo de acción, nomenclatura (por ejemplo, opiopatía) y similares, el hecho que permanece es que un grupo de dolencias que previamente habían sido consideradas intratables, han sido tratadas de manera reproducible mediante la administración de una cantidad eficaz terapéuticamente de un opiáceo. A este respecto, se proporciona igualmente un procedimiento de tratamiento de cualquiera de las siguientes dolencias individuales, grupos de dolencias o sub-grupos de las mismas: parestis/parálisis, pseudo-atrofia, Síndrome Obstructivo Respiratorio Superior, Síndrome Polineuropático que responde a Opioides, cardiomiopatía, depresión mediada centralmente, insuficiencia cardíaca congestiva, íleo intestinal paralítico, Disfunción del Sistema Nervioso Autónomo Múltiple, Esclerosis Múltiple, Miastenia Gravis, Enfermedad de Parkinson, Síndrome Post-Polio y ALS, mediante la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad eficaz de un opiáceo. La dolencia tratada puede implicar cualquiera de las siguientes dolencias individuales, grupos de dolencias o sub-grupos de las mismas:

- Síndrome Obstructivo Respiratorio Superior o Síndrome Polineuropático que responde a Opioides;
- parestis/parálisis lingual, faríngea, laríngea, esofágica, esfínter de la vejiga urinaria, espina lumbar y lumbosacra, y pelvis y miembro pélvico;
- parestis/parálisis del esfínter de la vejiga urinaria neurogénico que responde a opioides;
- cardiomiopatía, depresión mediada centralmente, insuficiencia cardíaca congestiva, o íleo intestinal paralítico;
- Disfunción del Sistema Nervioso Autónomo Múltiple, Esclerosis Múltiple, Miastenia Gravis, Enfermedad de Parkinson, Síndrome Post-Polio o ALS; y
- 45 • Disfunción del Sistema Nervioso Autónomo Múltiple, Esclerosis Múltiple, Enfermedad de Parkinson, Síndrome Post-Polio o ALS.

Los procedimientos de tratamiento pueden igualmente implicar cualquiera de los siguientes:

- pseudo-atrofia, en la que el tratamiento da como resultado un rápido retorno de la función y tono muscular en comparación con el tratamiento de atrofia;
- 50 • Esclerosis Múltiple, Enfermedad de Parkinson o ALS, en la que el agente activo incluye un agonista opiáceo y un antagonista opioide;
- Esclerosis Múltiple, en la que el agente activo se administra en una cantidad suficiente para normalizar la transmisión neuronal y neuromuscular, y para atenuar la regulación de IL-2;

- Esclerosis Múltiple, en la que el agente activo es hidrocodona u oxycodona, administrada en una cantidad suficiente para tratar la incontinencia emocional;

- Esclerosis Múltiple, en la que el agente activo es hidrocodona, administrada en una cantidad suficiente para tratar la incontinencia emocional; y

5 • Miastenia Gravis, en la que el agente activo (por ejemplo, hidrocloreuro de oxycodona) es una dosis muy baja de una formulación de liberación inmediata.

El sujeto tratado en cualquiera de los procedimientos anteriores es un mamífero, y puede ser un mamífero humano o no humano. El sujeto puede ser un humano. El sujeto puede ser un perro.

10 El agente activo usado en cualquiera de los procedimientos puede ser cualquier miembro individual, grupo o sub-grupo de los siguientes:

- morfina, codeína, tebaína, papaverina, noscapina, hidromorfona, metapon, oximorfona, levorfanol, hidrocodona, oxycodona, tramadol, narolfina, naloxona, naltrexona, meperidina, un congénere de meperidina, metadona, un congénere de metadona, levorfanol, un congénere de levorfanol, fenazocina, propoxifeno, etoheptazina, o una sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable de los mismos;

15 • morfina, codeína, hidromorfona, hidrocodona, oxycodona, naloxona, naltrexona o una sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable de los mismos; y

- morfina, oxycodona, o una sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable de los mismos.

20 El agente activo anti-opiopático usado en estos procedimientos puede incluir igualmente un agonista opioide (preferiblemente morfina, oxycodona, tramadol o hidrocodona) y un antagonista opioide (preferiblemente naltrexona). Como alternativa, el agente activo anti-opiopático usado en cualquiera de los procedimientos anteriores puede ser un precursor o un vector péptido opioide para la introducción de un gen recombinante para modular *in situ* el opioide o la expresión del receptor opioide.

25 La identificación del opiáceo idóneo y la dosis para un sujeto tratado en un procedimiento de la descripción, puede llevarse a cabo mediante las etapas siguientes: (a) administración de una dosificación inicial del opiáceo durante un periodo inicial de tiempo, (b) determinación de si la dosificación proporciona tratamiento eficaz para el sujeto, (c) si se determina que la dosificación proporciona tratamiento eficaz, continuación de la administración del opiáceo a la dosificación inicial, o (d) si se determina que la dosificación inicial no proporciona tratamiento eficaz, incremento de la dosificación por un factor que varía desde aproximadamente 1,25 hasta 2,0 a cuya dosificación el opiáceo se administra durante un periodo subsiguiente de tiempo, y (e), repetición de las etapas (b) y (c) o (d) hasta proporcionar tratamiento eficaz, o si se alcanza la dosificación máxima tolerada del sujeto, cambio a un opiáceo diferente o interrupción del tratamiento. Los periodos inicial y subsiguientes de tiempo para cada etapa de escalado de dosis son de aproximadamente 2 a 14 días. Un escalado de dosis preferido es de 1,5 veces la cantidad de la dosificación previa.

35 Excepto que se proporcione específicamente lo contrario, el opiáceo o agente activo anti-opiopático usado en cualquier aspecto de la descripción puede formularse y/o administrarse como una formulación de liberación sostenida.

Descripción detallada de la invención

Se entiende que la terminología usada en la presente invención es únicamente con el fin de describir realizaciones particulares, y no está destinada a limitarla.

Definiciones

40 Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, las palabras y frases siguientes están destinadas generalmente a tener los significados establecidos más adelante, excepto hasta el punto en que el contexto en el cual se usan indique lo contrario. Las abreviaturas y términos siguientes tienen los significados indicados a lo largo de los mismos:

EP paresis/parálisis esofágica

45 LaP paresis/parálisis laríngea

LiP paresis/parálisis lingual

LLSP paresis/parálisis de la espina lumbar y lumbosacra

NUBSP paresis/parálisis del esfínter de la vejiga urinaria neurógeno

PhP paresis/parálisis faríngea

PPLP	paresis/parálisis de pelvis y miembro pélvico
P	cuando se usa al final de una abreviatura definida significa paresis/parálisis
OR	cuando se usa al comienzo de una abreviatura definida significa que responde a opioide
ORNUBSP	paresis/parálisis del esfínter de la vejiga urinaria neurógeno que responde a opioide
5 ORPS	síndrome de polineuropatía que responde a opioide
UROS	síndrome obstructivo respiratorio superior

Tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, la forma singular está destinada a incluir el plural salvo que el contexto indique claramente lo contrario. Por ejemplo, el término “un compuesto opioide” abarca uno o más opioides, así como mezclas de los mismos.

10 Los términos “agente anti-opiopático”, “agente activo anti-opiopático” y “fármaco anti-opiopático” se usan en la presente invención de manera intercambiable para referirse a una composición de la materia que induce un agonista agonista parcial (agonista/antagonista) o efecto antagonista deseado. El efecto puede ser directo (por ejemplo, administración de un opiáceo) o indirecto (por ejemplo, administración de un precursor o un vector péptido opioide para la introducción de un gen recombinante para modular *in situ* la expresión del opioide o del receptor opioide).

15 El término “dolencia” abarca estados, estados de enfermedad, trastornos y síndromes humanos o animales, y está destinado a evitar la repetición innecesaria de dichas alternativas como un grupo. La referencia, por ejemplo, a una dolencia específicamente tal como un trastorno o síndrome está destinada a clarificar la naturaleza de dicha dolencia.

20 “**Soportes**” o “**vehículos**” tal como se usa en la presente invención, se refieren a excipientes aceptados farmacéuticamente y/o veterinariamente conocidos por ser adecuados para uso en formulación y administración de fármacos. Los soportes y vehículos usados en la presente invención incluyen, pero sin estar limitados a cualquiera de dichos materiales conocidos en la técnica, que son no tóxicos y no interactúan con otros componentes de la composición de una manera perjudicial.

25 Los términos “**endógeno**” y “**exógeno**” se refieren al origen de una sustancia. Una sustancia “**endógena**”, por ejemplo, insulina o el péptido opioide β -endorfina, se origina desde dentro del cuerpo. Una sustancia “**exógena**”, por ejemplo, insulina humana recombinante o el opiáceo sintético oxycodona, se origina desde el exterior del cuerpo.

30 “**Liberación extendida**” o “**sostenida**” se define para los fines de la presente invención como la velocidad a la cual un fármaco debe liberarse después de la administración, con el fin de mantener un nivel en sangre (plasma) eficaz terapéuticamente durante un mínimo de aproximadamente 6 horas, pero preferiblemente duradero 12 a 36 horas o más. Este término se usa igualmente para identificar una formulación que tiene dicho perfil de liberación.

“**Liberación inmediata**” se define para los fines de la presente invención como la velocidad a la cual un fármaco debe liberarse después de la administración, con el fin de mantener un nivel en sangre (plasma) eficaz terapéuticamente durante un periodo de aproximadamente 6 horas o menor. Este término se usa igualmente para identificar una formulación que tiene dicho perfil de liberación.

35 Un “**ligando**” es una molécula (tal como un anticuerpo humano, hormona o fármaco) que se une o de cualquier forma se sujeta a otra molécula (tal como un receptor); dicha unión u otra sujeción es típicamente altamente específica.

40 “**Dolor nociceptivo**” se refiere a la percepción de incomodidad a partir de la aplicación de un estímulo nocivo extrínseco al cuerpo (tal como una quemadura o laceración). “**Dolor patológico**” se refiere a la percepción de incomodidad y sensibilidad anormal surgida de un ataque intrínseco (tal como un tumor o deterioro dental) o la creencia incomodidad y sensibilidad anormal en tejido previamente lesionado. El “**dolor opiopático**” se refiere a la percepción de incomodidad física resultante de una concentración anormal de uno o más de los opioides endógenos, o la implicación del bloqueo, sub-expresión o sobre-expresión intrínseco de uno o más de los receptores opioides.

45 El término **opioide** se refiere de una manera amplia a todas las composiciones de materia (endógena o exógena) que están químicamente o estructuralmente relacionadas con el opio. Los **opioides endógenos** o **péptidos opioides endógenos** son los ligandos que se producen de manera natural para receptores opioides. Los “**opiáceos**” son agentes activos exógenos que proceden químicamente o estructuralmente del opio y pueden unirse a un receptor opioide, por ejemplo, incluyendo los productos naturales morfina, codeína y tebaína, y muchos derivados semi-sintéticos y sintéticos; las pequeñas moléculas y péptidos están incluidos dentro del ámbito del término opiáceos (véase, por ejemplo, Goldman & Gilamn Online, 11th Ed., Cap. 21, “Terminology”).

50 El término **Síndrome de Polineuropatía que responde a opioides**” o “**ORPS**” ha sido acuñado para los fines de la presente invención para identificar una dolencia que implica disfunción respiratoria (por ejemplo, paresis/parálisis

lingual, faríngea y/o laríngea) además de una o más de otras formas de paresis/parálisis tales como: paresis/parálisis del esfínter de la vejiga urinaria neurógeno, espina lumbar y lumbosacra, y pelvis y miembro pélvico.

5 El término “**opiopatía**” ha sido acuñado para los fines de la presente invención para indicar una dolencia neuropática, polineuropática, neurológica o neurogénica caracterizada por paresis/parálisis y que implica la concentración anormal de uno o más de los opioides endógenos, o la implicación del bloqueo, sub-expresión o sobre-expresión de uno o más de los receptores opioides. La raíz del término “opioopat” se usa conjuntamente con raíces de palabras tal como “ias” para formar el plural e “ico” para forma un adjetivo. Opcionalmente abarca “**hipo-opiopatía**”, es decir, un déficit de uno o más de los opioides endógenos. La opioopatía abarca igualmente la “**hiper-opiopatía**”, es decir, un exceso de uno o más de los opioides endógenos.

10 El término “**opcional**” u “**opcionalmente**” significa que el episodio o circunstancia descrito posteriormente puede ocurrir o no, y que la descripción incluye casos en los que dicho episodio o circunstancia ocurre y casos en los que no.

El término **paresis/parálisis**” se define para los términos de la presente invención como pérdida parcial o total de función en tejido muscular innervado.

15 El término “**seudo-atrofia**” ha sido acuñado para los fines de la presente invención para indicar una disminución en la función y tono muscular que se presenta como debilidad y el aspecto visual de agotamiento, la cual puede fácilmente invertirse (aproximación a la función y aspecto normal) mediante tratamiento con un agente anti-opioepático.

20 Los términos “**sujeto**”, “**individuo**” o “**paciente**” se usan de manera intercambiable en la presente invención, con referencia a un vertebrado, preferiblemente un mamífero. El mamífero es o bien un humano o un no humano. Los mamíferos no humanos incluyen, pero sin limitarse a ellos, ratones, ratas, simios, animales de granja, animales para deporte, y animales domésticos tales como perros y gatos.

Por “**eficaz terapéuticamente**” se entiende una cantidad no tóxica de un fármaco, agente activo o formulación en una cantidad suficiente para proporcionar un efecto deseado, por ejemplo, tratamiento de una opioopatía.

25 Los términos “**tratar**”, “**trato**” o “**tratamiento**” tal como se usan en la presente invención, significan proporcionar asistencia médica a un mamífero que sufre de una dolencia, e incluye:

- prevención (es decir, lograr que los síntomas clínicos de la dolencia no se desarrollen),
- inhibición (es decir, interrupción del desarrollo, severidad y/o frecuencia de los síntomas clínicos de la dolencia),
- regresión (es decir, lograr una inversión de los síntomas clínicos de la dolencia, su severidad y/o frecuencia)
- mejoría (es decir, facilitar la curación del daño causado por la dolencia), y
- 30 • cura (es decir, lograr una inversión de la causa y síntomas clínicos de la dolencia, por ejemplo, facilitando una capacidad del mamífero para producir un opioide previamente sub-expresado)-

Los presentes procedimientos de tratamiento de la opioopatía, abarcan, en consecuencia, el tratamiento de individuos predispuestos e individuos clínicamente sintomáticos.

35 El término “**Síndrome Obstructivo Respiratorio Superior**” o “**UROS**” ha sido acuñado para los fines de la presente invención para identificar una dolencia que implica al menos dos de: paresis/parálisis lingual, faríngea y/o laríngea.

Orígenes de la opioopatía

40 Mucho antes de que los avances de tecnología empezaran a hacer posible diagnosticar dolencias al nivel genético, un médico usaba los sentidos de la vista, olfato, oído, tacto (e incluso sabor), intuición y razonamiento deductivo para hacer una diagnosis y prescribir un tratamiento. Estas experiencias pudieron posteriormente aplicarse a otros casos con signos y síntomas similares. Las extraordinarias concurrencias de dichas diagnosis y los éxitos de los tratamientos fueron comunicados a los colegas y, eventualmente, llegaron a ser tan bien conocidos como para considerarse el “patrón de cuidado”. La presente invención surge de una forma parecida. Hace varios años, los autores de la presente invención observaron una reversión mediada por opiáceos de la parálisis de los aritenoides en un

45 perro que sufría de una obstrucción respiratoria crítica; dicha parálisis se creyó en primer lugar que era atribuible al nervio laríngeo recurrente. Aproximadamente una semana después, el mismo perro parecía tener recuperada la función del esfínter de la vejiga urinaria (después de diez años de disfunción total) y después de una segunda semana el mismo perro recuperó la movilidad (después de varios años de casi total parálisis del miembro posterior). (Véase, Ejemplo 1.). Otra emergencia respiratoria presentada durante el mismo periodo fue tratada con éxito usando

50 en mismo opioide. (Véase, Ejemplo 2.). En los años siguientes, más de 35 casos con signos y síntomas neuropáticos muy similares habían sido tratados con éxito y documentados detalladamente. La eficacia reproducible de opioides en el tratamiento de estas dolencias dieron lugar a la presente propuesta de una causa subyacente común y clasificación (es decir, opioopatía). Más aún, parece que los músculos afectados en estos trastornos están innervados

por uno o varios de los nervios emparejados que se originan a partir del cerebro y forman parte del sistema nervioso periférico. Estos nervios craneales en los caninos se han encontrado también en los humanos y otros mamíferos, los cuales comparten igualmente una gran parte de similitud en las estructuras inervadas, y en los signos y síntomas neuropáticos observados a través de los que sufren de opiopatía.

5 La mayor parte de los conocimientos sobre los opioides endógenos y sus receptores pertenece a la modulación de la nocicepción (la percepción del dolor que tiene su origen en un ataque o lesión intrínseca o extrínseca al tejido previamente sano), supresión de la tos, tratamiento de la diarrea y sedación sin pérdida de consciencia. Los péptidos opioides endógenos es sabido que están igualmente implicados, por ejemplo, en el sistema neuro-inmune (por ejemplo, controlando los niveles de IL-2, los cuales a su vez juegan un papel en el control de la migración de las células T), en el sistema neuro-psiquiátrico (por ejemplo, la regulación de la modulación del estado de ánimo), en el sistema neuro-muscular (por ejemplo, la producción de acetilcolina, un neurotransmisor requerido en las uniones mioneurales para la contracción normal de los músculos) y en el sistema neuro-endocrino (por ejemplo, la producción del factor de liberación de la hormona que estimula la tiroides en el hipotálamo, la producción adrenocorticotrópicos que estimulan la hormona en la pituitaria, y metabolismo de la glucosa). La presente invención se centra en los papeles menos conocidos de los opioides endógenos y sus receptores, y está basada en la premisa de que las anomalías en los niveles de los opioides endógenos y/o sus receptores que corresponden a una diversidad de dolencias que previamente se estimaron atribuibles a otras causas o a causas desconocidas. Estas dolencias para los presentes fines han sido definidas como opiopatías. Adicionalmente, la presente invención se basa en la premisa de que la administración de opioides exógenos son eficaces para tratar dichas dolencias opiopáticas, incluyendo el dolor opiopático.

Las observaciones y tratamientos experimentales en que se basa la presente invención surgen de la práctica de los presentes inventores de la medicina veterinaria en la que han sido observados perros (predominantemente perros de edad elevada) durante años que presentan jadeos inapropiados y progresiva dificultad en respirar. Estos signos y síntomas parecieron inicialmente ser consistentes con el trastorno de Parálisis del Nervio Laríngeo Recurrente "RNLP". En esos tiempos, el patrón "oro" para diagnosticar la RNLP implicaba anestesiarse al paciente con un anestésico ultracorto (tal como propofol o ketamina/valium, el cual inhibía la función lingual y faríngea a fin de facilitar el exámen), abrir la boca, extraer manualmente la lengua y deprimir la epiglotis para observar el movimiento y función de los aritenoides. El uso de dichos anestésicos, la extracción de la lengua y la depresión de la epiglotis impedía desgraciadamente la observación de la función lingual y faríngea. Sin embargo, en la práctica de los autores de la presente invención, la visualización de los aritenoides se llevó a cabo sin el uso de anestesia potencialmente paralizante, y sorprendentemente no dio lugar a ahogos, arcadas y resistencia a la extracción de la lengua, como si el sujeto hubiera sido anestesiado. En los exámenes siguientes, después del tratamiento mediante la administración de una cantidad eficaz terapéuticamente de un agente activo anti-opiopático, las respuestas de ahogos, arcadas y resistencia a la extracción de la lengua habían retornado en estos sujetos no anestesiados, destacando la ausencia de dichas respuestas durante los exámenes anteriores. Como un resultado de ello, se observó que la disfunción de cualquiera de, y frecuentemente de dos o la totalidad de la lengua, la faringe y laringe estuvieron implicadas en lo que se había denominado RLNP. El término sistema obstructivo respiratorio superior (o UROS) ha sido acuñado para describir la frecuente implicación de múltiples neuromiopatías en esta dolencia, en la que solo una neuropatía individual implicada en la dolencia es la mejor identificada como una paresis/parálisis específica (por ejemplo, LiP). Posteriormente, se ha observado en el canino que la obstrucción respiratoria en UROS es atribuible a LaP, LiP y/o PhP, en oposición a alguna otra función muscular o nerviosa (por ejemplo, el diafragma). Los perros es sabido que respiran por la boca, ya que esto juega además un papel en el intercambio térmico y la regulación de su temperatura corporal. No obstante, son capaces de respiración nasal. De manera sorprendente, se ha observado que cuando un perro que sufre de UROS está limitado a respirar nasalmente (el aire pasa directamente dentro de la tráquea en lugar de pasar por la lengua, paladar blando, aritenoides y pliegues vocales) dicho sujeto no sufre dificultades en la respiración. Aunque la respiración nasal constreñida no es una alternativa a largo plazo adecuada para caninos que sufren de UROS (por ejemplo, debido a las otras funciones servidas por la respiración con la boca abierta) esta observación apoya una conclusión de que la obstrucción respiratoria en UROS es atribuible a LaP, LiP y/o PhP como opuesta a otra insuficiencia muscular o neuropática, por ejemplo, disfunción pulmonar o paresis/parálisis diafragmática.

Un número significativo de estos sujetos presentados con signos o síntomas adicionales que incluyen dificultades: en ingerir, estar de pie (a partir de una posición sentada), en sentarse (a partir de una posición en pie), en caminar, con incontinencia urinaria y/o incontinencia fecal, muchos de ellos sufren de dos o más de estas dolencias simultáneamente. Los informes previos han descrito la RLNP como una manifestación de un síndrome neuromuscular generalizado que afecta también la fuerza periférica, denominada también "Complejo de Polineuropatía- Parálisis Laríngea". Al igual que con UROS, se observó que tanto la LLSP como la PPLP (e incluso la NUBSP) se co-presentan frecuentemente con una cualquiera o todas las dolencias respiratorias LaP, LiP y PhP (no solo LaP). Hasta ahora, cada una de estas dolencias habían requerido típicamente una vía terapéutica independiente, ya fuera quirúrgica (por ejemplo, eliminación de uno o ambos pliegues vocales, cartílagos aritenoides y procedimientos de religamiento) o farmacéuticos (por ejemplo, corticosteroides para disminuir la inflamación laríngea y suplementación tiroidea). Sin embargo, no se había encontrado previamente una única vía terapéutica para tratar aspectos múltiples de un síndrome de este tipo distintos de los paliativos. Cuando los cuidados paliativos se interrumpieron permitiendo a dichos perros vivir una vida confortable con dignidad, sus dueños frecuentemente decidieron que sus perros deb-

5 fan ser humanamente eutanizados, especialmente en los casos de UROS, NUBSP, LLSP y PPLP. Incluso en fecha tan reciente como Noviembre de 2005, se informó que “no se ha probado una terapia con fármaco eficaz para poli-neuropatías similares en humanos”. Griffin y Krahwinkel, “Laryngeal Paralysis: Pathophysiology, Diagnosis, and Surgical Repair”, Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian, pags. 857-869 a 862, (Nov. 2005). De manera sorprendente, se ha demostrado que la administración de un agente activo anti-opiopático (por ejemplo, un opiáceo) puede tratar contemporáneamente dichas diversas dolencias, tal como se describe con mayor detalle más adelante. El término síndrome de polineuropatía que responde a opioides (o ORPS) ha sido acuñado con el fin de clarificar que los que sufren de este síndrome pueden tener experiencias de dificultad respiratoria por razones distintas, o además, de la paresis/parálisis laríngea, a la vista de la diversidad de dolencias abarcadas por el síndrome, para destacar la naturaleza opiopática de la dolencia y su posibilidad de tratamiento mediante la administración de un agente activo anti-opiopático. La adopción de dicha terminología está de acuerdo con la práctica médica actual en la que, por ejemplo, en casos en los que el signo(s) y/o síntoma(s) de una dolencia son fácilmente observables y están relacionados con un tratamiento eficaz particular hasta el grado que su tratabilidad puede describir la dolencia (tal como en el caso de dermatosis que responde a la tiroidea, en la que independientemente del hipertiroidismo medible la administración de la hormona tiroidea proporciona tratamiento eficaz para los sufridores que muestran los signos y síntomas correspondientes).

20 Después de diversas experiencias iniciales en las que la administración de un opioide de liberación sostenida (OxyContin®) había proporcionado tratamiento eficaz para aquellos a los que se había diagnosticado como OPS implicando UROS simultáneamente con LLSP, PPLP y NUBSP (véase Ejemplos 1 y 2), llegó a ser cada vez más evidente que un cierto número significativo de sujetos veterinarios sufrieron una combinación de dichos síntomas. Los exámenes sin anestésicos adicionales de dichos sujetos proporcionaron la evidencia de que la paresis/parálisis en los músculos correspondientes a los síntomas (es decir, lingual, faríngeo, laríngeo, esofágico, esfínter de la vejiga urinaria, espina lumbar y lumbosacra, y pelvis y miembro pélvico). En dos casos en los que la dificultad respiratoria superior había sido tratada quirúrgicamente (cirugía de religamiento) se observó que los sujetos tenían dificultad continuada en tragar, aún cuando con limitaciones físicas mantenían sus tejidos obstruidos realmente abiertos. Un examen oral sin anestesia reveló que las dificultades en tragar estaban siendo causadas por una pérdida de función en otras estructuras de las vías respiratorias. Estos sujetos sufrían igualmente de dificultad en andar (con atrofia obvia de la musculatura de la espina lumbar y sacrolumbar, la pelvis y miembro pélvico) conjuntamente con incontinencia urinaria. Se prescribió OxyContin. Tras el examen después de uno o dos días de tratamiento con OxyContin, se observó que dichas estructuras de las vías respiratorias que no habían sido religadas habían reasumido el funcionamiento normal. Igualmente, se observó que la dificultad de estos sujetos con la incontinencia urinaria había mejorado, la dificultad para andar había mejorado y que los músculos correspondientes, que previamente había parecido que estaban atrofiados, habían retornado al aspecto normal (en términos de tamaño, tono y fuerza).

35 Está aceptado que las dolencias que implican paresis/parálisis dan como resultado la atrofia muscular (pérdida de tamaño, tono y función muscular), la prognosis para lo cual se ha limitado típicamente a la función y aspecto después de un periodo prolongado de rehabilitación “con éxito”. Por ejemplo, un fémur o tibia fracturados requieren la inmovilización en un enyesado durante un periodo de 4 a 12 semanas. Tras la retirada del enyesado, la musculatura del miembro parecerá encogida y floja, y habrá experimentado una pérdida significativa de fuerza (es decir, atrofia o más particularmente para los fines de la presente invención, “atrofia por desuso”). Únicamente después de meses de terapia física y de concienzudo ejercicio volverá el miembro al aspecto y función normal.

45 Los sujetos en los estudios básicos habían sufrido de paresis/parálisis durante periodos de meses e incluso de años antes del tratamiento de acuerdo con la presente invención. Tras el examen, su musculatura afectada se mostró encogida, floja e incapaz de función (incluso hasta el grado de no demostrar reflejo de arcadas cuando se tocó la parte posterior de la garganta, por ejemplo, con un depresor de lengua). El tratamiento de pacientes con UROS y OPS de acuerdo con lo preceptuado en la presente invención, ha proporcionado la evidencia reproducible de un retorno al aspecto y función normal en el tejido muscular de la lengua, faringe y laringe dentro de las dos a seis horas después de la recepción de una dosis eficaz de un fármaco anti-opiopático (por ejemplo, un opioide). Después de haberse establecido una dosis eficaz, la función del esfínter de la vejiga urinaria se resolvió típicamente después de aproximadamente siete días. Los músculos de la espina lumbar y lumbosacra y pelvis y miembro pélvico volvieron a ganar típicamente el aspecto y función muscular normal después de aproximadamente dos semanas. Dichas recuperaciones dramáticas no habían sido previamente oídas en casos de atrofia muscular. El músculo significativamente atrofiado simplemente no vuelve aparentemente a la función y aspecto normal durante un periodo de semanas, mucho menos durante unas pocas horas. Por ello, se concluyó que la pérdida de aspecto y función muscular no puede propiamente diagnosticarse como atrofia y debe ser el resultado de un proceso fisiológico claramente diferente. Dicha pérdida de aspecto y función muscular, que demuestra ser tratable durante periodos de tiempo relativamente cortos mediante la administración de un fármaco anti-opiopático, se ha identificado, en consecuencia, como una dolencia distinta para la cual se ha acuñado el término de “seudo-atrofia”.

60 Sin desear quedar confinado a ninguna teoría específica de cómo los agentes activos opiáceos producen dichos resultados dramáticos en el tratamiento de la paresis/parálisis, se opina que las anomalías en los niveles de opioides endógenos y/o sus receptores corresponden a una diversidad de dolencias que originalmente se atribuyeron a otras causas o a causas desconocidas. La patología que conduce a la seudo-atrofia y paresis/parálisis observada en las opiopatías parece ser atribuible al sistema nervioso, no a los propios músculos. Estos músculos perma-

necen capaces de función, simplemente no les han sido suministrados los estímulos requeridos para hacerlo, lo cual se estima es atribuible a niveles anormales de opioides endógenos y/o sus receptores.

Otro aspecto más de la opioopatía se refiere al dolor. El dolor juega un papel integral como parte del mecanismo de defensa normal del cuerpo, poniendo cuidado con el contacto con ataques ambientales potencialmente peligrosos y en la iniciación de estrategias de comportamiento y efectos reflejo. Tal como se ha expuesto anteriormente, los opioides endógenos modulan la percepción del dolor siendo liberados en respuesta a la aplicación de un estímulo nocivo para el cuerpo (es decir, dolor nociceptivo). Los opioides endógenos funcionan inhibiendo la transmisión de las señales neurológicas que indican el dolor (por ejemplo, inhibiendo la liberación de acetilcolina, dopamina o norepinefrina, o mediante la hiperpolarización de sus neuronas diana para reducir las proporciones de daños). Por ejemplo, un corte o quemadura será percibido como particularmente doloroso próximo en el tiempo de la lesión, pero la percepción de dicho dolor tenderá a disiparse mucho antes de que la herida se haya completamente calentado; la percepción del dolor procedente de la herida disminuye debido a la producción sobre-regulada de péptidos opioides endógenos. La administración de opioides exógenos actúan de manera similar disminuyendo la percepción de dolor (ya sea nociceptivo o patológico) para el período de tiempo durante el cual el fármaco es eficaz.

El dolor opioopático se diferencia del dolor nociceptivo o patológico en que puede surgir sin la aplicación de un estímulo nocivo (por ejemplo, conjuntamente con un dolor opioopático). El dolor opioopático, aunque percibido como una sensación física, no es el resultado de una herida infectada o de una lesión intrínseca; es una sensación percibida procedente de una parte del cuerpo en la que los niveles opioides son anormales y, en consecuencia, no pueden inhibir la transmisión de señales neurológicas que indiquen dolor incluso aunque no haya lesión. El dolor resultante puede tratarse proporcionando una cantidad de un fármaco anti-opioopático correcto eficaz para restablecer un equilibrio opioide normal.

Un ejemplo familiar de dolor nociceptivo sería el sufrimiento procedente de una pierna rota; cuando se administra el opiáceo correcto a un sujeto que tiene una pierna rota, la pierna no duele mucho, pero todavía está rota y incapaz de ser usada. Un ejemplo de dolor opioopático pueden encontrarse en la esclerosis múltiple, en la que la incapacidad para controlar voluntariamente un músculo o grupo de músculos está acompañada por la percepción a veces de dolor debilitante. Cuando se administra el opiáceo correcto a un paciente de MS, la percepción de dolor procedente de los nervios afligidos disminuye; sin embargo, a diferencia del dolor nociceptivo, los músculos inervados por dichos nervios vuelven a ganar su función y aspecto. Así, además de informar sobre la categoría identificada como dolor opioopático, la presente descripción proporciona además agentes activos, formulaciones y procedimientos para el tratamiento del mismo.

Se ha mostrado la manipulación endocrina para llevar a cabo los contenidos hipotalámicos y pituitarios de la met-enkefalina y beta-endorfina, lo que sugiere sitios adicionales que tienen modulación opioide y potencial para la opioopatía. En la pituitaria, la gonadoectomía disminuye el contenido de beta-endorfina tanto en el lóbulo anterior como en el lóbulo neuro-intermedio. La orquidectomía da como resultado una disminución, en tanto que la ovariectomía conduce a un incremento en los contenidos de met-enkefalina del lóbulo anterior. La adrenalectomía conduce a un incremento en los contenidos de beta-endorfina solamente en el lóbulo pituitario anterior. El hipertiroidismo inducido por el tratamiento con propiltiouracilo está acompañado con una disminución de beta-endorfina en el lóbulo neuro-intermedio y una disminución de met-enkefalina en el lóbulo anterior, en tanto que la tiroidectomía implica una disminución de met-enkefalina únicamente en el lóbulo anterior. La diabetes mellitus químicamente inducida da como resultado una disminución de contenido en beta-endorfina en el hipotálamo y el lóbulo neuro-intermedio, y una reducción del nivel de met-enkefalina en los lóbulos anterior y neuro-intermedio. (Parafraseado de Tang, F., "Endocrine control of hypothalamic and pituitary met-enkephalin and beta-endorphin contents". Neuroendocrinology, vol. 53, Supl. 1, págs. 68-76, (1991)).

Independientemente de las presentes propuestas referentes al mecanismo de acción, nomenclatura y similares, se mantiene el hecho de que un grupo de dolencias que implican paresis/parálisis, las cuales habían sido previamente consideradas intratables, han sido tratadas de manera reproducible mediante la administración de una cantidad eficaz terapéuticamente de un opiáceo.

Dolencias

Las dolencias tratadas de acuerdo con la presente descripción son típicamente neuropáticas, polineuropáticas, neurológicas o neurógenas, particularmente las caracterizadas por paresis/parálisis, y pueden ahora hacerse referencia a las mismas como opioopatías. Adicionalmente incluidas entre las dolencias tratables están el dolor opioopático y la seudo-atrofia. Otros grupos más de dolencias opioopáticas incluyen aquellas que pertenecen a la vigilancia autoinmune (por ejemplo, enfermedades autoinmunes relacionadas con opioides tal como la trombocitopenia), vigilancia de tumores, y modulación neuroendocrina. Aunque la mayoría de las dolencias tratadas hasta la fecha han implicado la "hipo-opioopatía", el tratamiento del estado inverso la "hiper-opioopatía" (por ejemplo, el exceso de un opioide endógeno que interfiere con la transmisión de la señal y que da lugar al aumento de entumecimiento o falta de sensación táctil), está igualmente contemplada. Así, cualquier dolencia que surge como una función de la concentración anormal de uno o más de los opioides endógenos, o que implica el bloqueo, sub-expresión o sobre-expresión de uno o más de los receptores opioides entra dentro del ámbito de las dolencias opioopáticas.

La concentración opioide endógena ha sido identificada como un factor común en dolencias ampliamente diversas. Tal como se expone más adelante, las opiopatías pueden describirse con gran especificidad y se ha propuesto que corresponden a una diversidad de estados de enfermedades actualmente identificadas. Las presentes directrices pueden facilitar igualmente la adopción de una vía más amplia, por ejemplo a la vista de los problemas de salud en la población envejecida. Las prevalentes entre los residentes en residencias para cuidados asistidos para personas mayores son las dificultades en tragar (disfasia) y arrastre de los pies al caminar; estas son comúnmente y muy simplemente marcadas y señaladas como los signos del envejecimiento. Muchas de dichas personas mayores sufren igualmente de incontinencia y fuga de orina. Los signos y síntomas correspondientes han sido ahora documentados en los caninos y, de manera inesperada, muestran que responden a tratamientos con opiáceos. Estos resultados son suficientemente apremiantes como para garantizar la consideración de la opiopatía en la diagnosis y los opiáceos en el tratamiento de dichas dolencias “opioáticas” en humanos y otros mamíferos.

Un grupo de dolencias tratadas incluye (sin limitación) la paresis/parálisis lingual, faríngea, laríngea, esofágica, esfínter de la vejiga urinaria, espina lumbar y lumbosacra, y pelvis y miembro pélvico, ya sea identificada sola o como parte de un síndrome neurógeno o neurológico más amplio tal como el Síndrome de Polineuropatía que responde a Opioides o el Síndrome Obstructivo Respiratorio Superior. Igualmente, se encuentran incluidos los trastornos de ronquidos y tragar caracterizados por paresis/parálisis. Con respecto a las dolencias que implican la paresis/parálisis del esfínter de la vejiga urinaria es de señalar que la incontinencia urinaria resultante difiere de la incontinencia asociada con estrés, apremio o sobrecarga. La incontinencia del esfínter de la vejiga urinaria neurógeno, implica fuga persistente, pasiva, de orina como resultado de la disfunción del esfínter neuropática.

Los ejemplos de dolencias tratadas vistas individualmente o como parte de un trastorno o síndrome neurógeno o neurológico mayor, incluyen, pero sin limitarse a cualquier dolencia individual o combinación de las dolencias siguientes: cardiomiopatía, depresión mediada centralmente, insuficiencia cardíaca congestiva, e íleo intestinal parálitico.

Los ejemplos de síndromes polineuropáticos tratables de acuerdo con la presente descripción incluyen, pero sin limitarse a cualquier dolencia individual o combinación de las dolencias siguientes: Disfunción del Sistema Nervioso Autónomo Múltiple, Esclerosis Múltiple, Miastenia Gravis, Enfermedad de Parkinson, Síndrome Post-Polio y ALS. Otras dolencias que tienen signos y síntomas similares, tales como la Enfermedad de Addison, Distrofia Muscular, Fibromialgia, Atrofia del Músculo Espinal, Atrofia del Músculo Espinal con Angustia Respiratoria Tipo 1, y Sarcopenia, pueden fácilmente ensayarse de acuerdo con las presentes directrices para confirmar dicha clasificación de dolencias como opiopatías y sus respuestas a los presentes procedimientos de tratamiento. De manera similar, la implicación opioática y tratamientos en inmuno-vigilancia (por ejemplo, enfermedades autoinmunes relacionadas con opioides tal como trombocitopenia), vigilancia de tumores (hormona estimulante de α -melanocitos (“ α -MSH”)), modulación neuroendocrina, e “hiper-opiopatía” (por ejemplo, el exceso de un opioide endógeno que interfiere con la transmisión de la señal y da lugar al aumento de entorpecimiento o carencia de sensación táctil) están también contempladas, particularmente como lo son los papeles de opioides endógenos implicados en los diversos aspectos de estas dolencias.

Casi todo músculo y grupo de músculos en el cuerpo tiene como su par un músculo o grupo de músculos opuestos, por ejemplo, los bíceps y tríceps. Si un único opioide fuera el responsable de la contracción de ambos músculos como dicho par, se contraerían al mismo tiempo y harían imposible el movimiento. De acuerdo con ello, pueden suponerse opioides diferentes (por ejemplo, un agonista y un antagonista) como controladores de un par de músculos dado. La MS, Enfermedad de Lou Ghering y la Enfermedad de Parkinson están siendo tratadas actualmente con éxito limitado usando el antagonista opiáceo naltrexona. En consecuencia con las directrices anteriores, el tratamiento de dichas dolencias implicaría probablemente la administración de más de un único agente anti-opioático (por ejemplo, tanto un antagonista opiáceo como un agonista opiáceo) para restablecer las reservas de transmisor neuromuscular necesarias para comunicar las instrucciones del cerebro, por ejemplo, para contraer los bíceps al mismo tiempo que se relajan los tríceps.

A modo de ejemplo, y sin desear quedar ligado a ninguna teoría o mecanismo particular mediante el cual funcionen los procedimientos terapéuticos de la descripción, se estima que la Esclerosis Múltiple no es (como usualmente se expone) atribuible fundamentalmente a la desmielinación y consecuente ineficacia neuronal, sino que es debida a un estado hipo-opioático que impacta la transmisión neuronal en al menos dos maneras simultáneas distintas. La desmielinación ha sido asociada con un componente particular del sistema inmune, la célula efectora T, la cual es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y se sabe que ataca erróneamente a la mielina como “no propia”. La modulación de las células efectoras T ha sido recientemente asociada como que corresponde a niveles de interleuquina-12 (IL-12), la cual a su vez modula las células reguladoras T que previenen a las células efectoras T de vagar libremente dentro del SNC. De manera independiente, se ha demostrado que la concentración de IL-12 está modulada por ciertos opioides. Otro de los papeles identificados para dichos opioides es como transmisores de la unión neuronal y neuromuscular. Así, una disminución en ciertos niveles opioides endógenos disminuirían simultáneamente la transmisión de la unión neuronal y neuromuscular y sobre-regularían la IL-12/células efectoras T, dando lugar a la desmielinación también observada en la enfermedad. A este respecto, se opina que la cantidad de desmielinación encontrada en los que sufren de MS no podría esperarse realmente que interfiriera con la transmisión neuromuscular hasta el grado observado en los que sufren de MS. Otras opiniones aún soportan la observación que un individuo recientemente diagnosticado como de tener MS que sufre episodios que comúnmente se conocen como “inconti-

nencia emocional”, su tratamiento se logró mediante la administración de vicodina, tal como se describe con mayor detalle en el Ejemplo 10 más adelante. Además, se opina que lo anterior puede probar que es un proceso modulado por opioide kappa, en particular teniendo en cuenta recientes publicaciones que indican una afinidad del receptor opioide kappa a la oxycodona. A falta de conocer los mecanismos específicos de acción, es posible actualmente

5 proporcionar tratamiento eficaz para MS mediante la administración de un opiáceo.

Muchos sufridores de dolencias (tales como Síndrome Post-Polio, ALS y MS) tienen la experiencia de dolores considerables erróneamente clasificados, por ejemplo, como dolor nociceptivo, dolor de cabeza o dolor periférico, para los cuales se han usado las estrategias para aliviar el dolor tradicionales (por ejemplo, aspirina, ibuprofeno, acetaminofeno y bajas dosis de mezclas conteniendo narcóticos tal como vicodina y Tylenol/codeína, aunque a niveles de dosificación actualmente conocidos como insuficientes para el tratamiento de opioatías). En un estudio reportado (Kalman y otros, European Journal of Pain, vol. 6, págs. 69-80, (2002)) un grupo de pacientes de MS que experimentaban dolor central (“CP”, el cual para los fines del estudio incluía neuralgia trigeminal) fueron tratados intravenosamente con placebo y con 1,0 mg/ml de morfina en solución salina fisiológica, a fin de evaluar el grado de deseo de usar analgésicos más fuertes para el tratamiento de dicho dolor. Los resultados reportados muestran que el dolor neuropático responde pobremente, pero no totalmente no responde a los opioides. Hasta lo conocido, la respuesta a opioides solamente ocurre después de altas dosis de morfina, y se concluyó no apoyar el uso rutinario de opioides fuertes en pacientes de MS con CP. El informe anterior distingue cuando se observa la Ms como una opioatía en la cual la CP es un ejemplo de dolor opioatía. De conformidad con las directrices de la presente descripción, deberían evaluarse agentes activos anti-opioatías y/o escalados de dosis de morfina alternativos en dichos pacientes. El uso generalmente ineficaz de aspirina, ibuprofeno, acetaminofeno y bajas dosis de vicodina o Tylenol/codeína se estima que es debido a la carencia anterior conocimientos sobre opioatías y dolor opioatía.

Los expertos en la técnica estarán de acuerdo en que las opioatías pueden ser el resultado de una diversidad de causas e igualmente pueden tratarse usando una diversidad de vías. Por ejemplo, los opioides están implicados en la fabricación del Factor de Liberación de la Hormona de Estimulación del Tiroides (“TSHRF”) en el hipotálamo, la cual, a su vez, actúa sobre la glándula pituitaria para obtener la Hormona de Estimulación del Tiroides (“TSH”), la cual, a su vez, actúa sobre el tiroides para obtener la Hormona Tiroidea (“TH”). Dos de los perros implicados en la investigación que condujo a la presente invención fueron diagnosticados de hipotiroidismo (usando T4 libre por E.D. y TSH). Mientras que la administración de sustitución de la hormona tiroidea fue eficaz para retornar los niveles a valores normales, no tuvo efecto sobre la paresis/parálisis observada en estos sujetos. De manera sorprendente, la administración de un agente activo anti-opioatía (por ejemplo, OxyContin) tuvo el efecto de tratamiento de su paresis/parálisis y de retornar los niveles de T4 de los sujetos a valores normales. De acuerdo con ello, el hipotiroidismo puede tratarse a través de la administración de un agente anti-opioatía, particularmente cuando la dolencia es de naturaleza hipo-opioatía y se presenta simultáneamente con una paresis/parálisis opioatía. El hipotiroidismo causado por deficiencia de yodo, infiltración de tumor bilateral, tiroidectomía o similares, no es de esperar que responda al tratamiento con un agente anti-opioatía.

La identificación del nervio específico o grupo de nervios asociados con un trastorno neurológico o neurógeno o síndrome polineuropático con sus signos y síntomas clínicos esperados, y la documentación de cuál de los agentes activos anti-opioatías usados en la presente descripción trata de manera eficaz los signos y síntomas asociados de la enfermedad, proporciona además una oportunidad única para aplicar este conocimiento al tratamiento de otros estados de enfermedad causados por un trastorno neuropático o síndrome polineuropático, los cuales contienen alguno o la totalidad de estos mismos signos y síntomas clínicos tratados como parte de su identificación.

Diagnóstico y ensayo

La diagnóstico de opioatías puede llevarse a cabo mediante la evaluación clínica reconocida en la técnica de una condición del sujeto que la presenta como correspondiente a una o más de las dolencias anteriormente mencionadas. Por ejemplo, la diagnóstico clínica de UROS implica inicialmente la observación de dificultad en la respiración. En medicina veterinaria, particularmente para un perro, puede llevarse a cabo una simple diagnóstico tentativa manteniendo cerrada la boca del sujeto. Si el sujeto es capaz de respirar sin obstrucción cuando la boca se mantiene cerrada, y la dificultad en la respiración (por ejemplo, jadeos, ahogos, arcadas) retorna cuando se le permite abrir nuevamente la boca, puede hacerse una diagnóstico positiva de opioatía. Dicha diagnóstico puede verificarse además realizando un simple examen visual (mediante la cuantificación de diversos síntomas, a discreción del veterinario que lo esté tratando). Si se diagnostica tentativamente UROS, la administración de un agente anti-opioatía eficaz conocido confirmará la diagnóstico si los síntomas de UROS se resuelven.

Como alternativa de acuerdo con la presente descripción, un sujeto que presente síntomas puede evaluarse usando tecnologías de diagnóstico tal como ELISA, ensayo de radio-receptor (RRA) y ensayos similares para la medición de concentraciones de opioide endógeno, precursor y/o metabolito en muestras de laboratorio (por ejemplo, a partir de sangre, suero, plasma, orina, fluido sinovial, fluido cerebroespinal, fluido linfático o a partir de una biopsia de tejido) o *in situ*, por ejemplo, mediante tomografía de emisión de positrones (PET) y similares.

La presente descripción abarca además un procedimiento para el ensayo o identificación de un agente activo anti-opioatía, por ejemplo un compuesto opioide o una formulación farmacéutica, para el tratamiento de manera eficaz de un trastorno o síndrome neurológico o neurógeno, que incluye las etapas de: (a) evaluación de la función de un

grupo de músculos o de un órgano de un sujeto, en el que el sujeto sufre de un trastorno o síndrome neurológico o neurógeno, (b) administración de un compuesto opiáceo o formulación farmacéutica al sujeto, (c) re-evaluación de la función del músculo u órgano, y (d) determinación de si dicho compuesto opiáceo o formulación farmacéutica proporciona tratamiento eficaz. El procedimiento implica la repetición de las etapas (a)-(d) para el ensayo o identificación de más de un compuesto opiáceo o formulación farmacéutica. Cuando sea necesario, el procedimiento puede implicar además la repetición de las etapas (b) y (c) una o más veces para cada compuesto opiáceo o formulación farmacéutica ensayada. La función evaluada puede ser el control o función lingual, faríngea, laríngea, esofágica, esfínter de la vejiga urinaria, espina lumbar o lumbosacra, o pelvis y miembro pélvico. Preferiblemente, la etapa de evaluación de la función de un órgano implica la graduación de la función usando un sistema de graduación. Este procedimiento de ensayo puede usarse para evaluar la eficacia potencial de los agentes activos opiáceos actualmente conocidos, para caracterizar un agente terapéutico conocido previamente no asociado con actividad anti-opiática, o para identificar la utilidad de un nuevo agente terapéutico.

Con el fin de diagnosticar y/o evaluar clínicamente la eficacia de una dosis de un agente activo anti-opiáceo o formulación, a lo largo del tiempo, cuando se usa para tratar una dolencia opiáceo, puede usarse el protocolo de graduación siguiente para cuantificar y documentar la función del músculo(s) y/o órgano(s) diana. Las evaluaciones se llevan a cabo al comienzo, opcionalmente en el punto(s) medio y a la conclusión del régimen de tratamiento, típicamente durante un lapso de tiempo de desde dos hasta ocho semanas.

En la graduación de las evaluaciones, se considera que un órgano es neurológicamente normal cuando no existe neuropatología que afecte a su función. Puesto que en la mayoría de los casos puede identificarse claramente un órgano como poseedor de una función neurológica normal, una función neurológica disminuida (paresis), o una no existencia de función neurológica (parálisis), la documentación del grado de función neurológica remanente de un órgano conduce por sí misma a un simple sistema de graduación. Un órgano que funciona normalmente y que no tiene signos o síntomas observables se considera que es neurológicamente normal y recibe la puntuación más baja (0). Un órgano que no funciona como resultado de una dolencia neurológica/neurógena y está paralizado, recibe la puntuación más alta (10). Un órgano que tiene una pérdida parcial de función (paresis) recibe una puntuación entre (1) y (9), dependiendo del grado de función remanente. Una disminución de la puntuación de una función después de la administración de un agente activo anti-opiáceo o formulación, indica eficacia aproximadamente proporcional a la disminución relativa. La aplicación de este sistema de graduación a las dolencias anteriormente descritas que implican paresis/parálisis se desarrolla tal como sigue:

• Grado Lingual (0) = musculatura lingual normal, movimiento al tragar, y retirada en respuesta al pinchazo con un hemostato. Grado (10) = pseudo-atrofia de la musculatura lingual, incapacidad para tragar un bolo de alimento, ahogos audibles y arcadas, y no retirada lingual en respuesta al pinchazo con un hemostato..

• Grado Faríngeo (0) = ingestión normal de un bolo de alimento o líquido, sin sonidos audibles de vías respiratorias obstructivas, y sin sonidos audibles de ahogos y arcadas. Grado (10) = incapacidad para tragar un bolo de alimento o líquido; sonidos audibles de vías respiratorias obstructivas con ahogos y/o arcadas.

• Grado Laríngeo (0) = flujo no obstruido normal de aire dentro y fuera de la laringe con vocalización normal. Grado (10) = flujo obstruido de aire dentro de la laringe con sonidos de vía respiratoria superior obstruida, señales de ahogos y arcadas, y pérdida de vocalización. Un ejemplo de un sistema de graduación para la función laríngea, dividido además en respiración, ingestión, laringoespasmos, tono de la mandíbula, y exposición general de la laringe para examen, es el descrito por Gross y otros (*J. Am. Animal Hosp. Assoc.*, vol. 38, págs. 503-6, (2002)).

• Grado Esofágico (0) = paso normal de un bolo de alimento o fluido, después de tragarlo, desde la parte trasera de la garganta dentro del estómago. Grado (10) = retardo severo o paso inadecuado de un bolo o fluido después de tragarlo, desde la parte trasera de la garganta dentro del estómago, debido a la falta de contracciones peristálticas dentro del esófago, con posibles síntomas secundarios de regurgitación, dolor esofágico y halitosis.

• Esfínter de la Vejiga Urinaria: Grado (0) = función normal del esfínter de la vejiga urinaria, capacidad normal para almacenar y pasar orina. Grado (10) = sin función del esfínter de la vejiga urinaria con pérdida continua de orina fuera de la vejiga y posteriormente fuera de la uretra, y consecuencias secundarias que incluyen micción de orina con sensación de quemadura, dermatitis húmeda, uretritis, cistitis, nefritis.

• Espina Lumbar y Lumbosacra: Grado (0) = tono y función normal de los músculos que son responsables del movimiento de la espina lumbar y lumbosacra mientras se dobla, mueve la espalda, y soporta el torso inferior. Grado (10) = evidente agotamiento y pérdida de todo tono de los músculos que son responsables del movimiento de la espina lumbar y lumbosacra haciendo que el cuerpo sea incapaz de soportar la espalda y torso inferior, impidiendo, de esta forma, cualquier movimiento voluntario de esta parte del cuerpo.

• Pelvis y Miembro Pélvico: Grado (0) = tono y función normal de los músculos que son responsables de la extensión y flexión de las articulaciones de la pelvis y de los miembros pélvicos. Grado (10) = evidente agotamiento y pérdida de todo tono de los músculos que son responsables de la extensión y flexión de las articulaciones de la pelvis y de los miembros pélvicos, haciendo que sean incapaces de soportar el cuerpo y que excluye el desplazarse.

La diagnosis de la pseudo-atrofia puede llevarse a cabo mediante diversas vías de exámenes funcionales/clínicos. Una vía para la identificación clínica de la pseudo-atrofia es mediante la correlación de una pérdida de tono muscular sin pérdida de masa tal como corresponde a la pseudo-atrofia. Finalmente, una vía funcional implica la administración de un agente activo anti-opioide a un sujeto sospechoso de sufrir de pseudo-atrofia y la observación del retorno de función y tono del músculo dentro de un período relativamente corto de tiempo (por ejemplo, en unos cuantos días/semanas en contraste con meses/años, y ausencia de terapia intensiva).

En el aspecto de análisis de laboratorio, se obtiene una muestra (por ejemplo, sangre, plasma, orina, fluido cerebroespinal, o una biopsia de tejido) del sujeto que presente el estado. La preparación de las muestras para análisis puede llevarse a cabo usando técnicas reconocidas en la técnica apropiadas para la metodología y equipo de ensayo. El contenido opioide endógeno de la muestra se determina (por ejemplo, mediante ensayo de competencia con un agente ELISA específico para un opioide endógeno conocido por asociarse con el estado sospecho del sujeto, o con un panel de dichos agentes, tal como en los casos en que no exista asociación específica entre el estado y un opioide). El agente ELISA puede ser un receptor opioide endógeno, por ejemplo, unido a un sustrato. La medición de los niveles en plasma del péptido opioide puede determinarse mediante ensayo de radioreceptor (RRA), por ejemplo, tal como se describe por Odou, y otros (Nephrol. Dial. Transplant, vol. 16, págs. 1953-1954, (2001)). Como alternativa, el contenido opioide de la muestra puede analizarse directamente usando espectroscopia UV o IR, HPLC, espectroscopia de masa y similares.

En el aspecto de análisis *in situ*, se administra un opioligando marcado con un radionúclido aceptable fisiológicamente (por ejemplo, ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O o ^{18}F) a un sujeto que presente el estado, seguido de PET para medir, como una función del tiempo, la distribución de dicho núclido en una estructura de interés (véase, por ejemplo, Documento WO 2005/094686 A2). El ligando puede ser un opioide exógeno o endógeno. El ligando puede ser un agente activo opioide específico para un receptor opioide conocido por asociarse con el estado sospechoso del sujeto, por ejemplo, oxycodona ^{13}N - o ^{15}O -radiomarcada. El procedimiento a seguir, en un procedimiento de acuerdo con la descripción, es en primer lugar el escaneado de un sujeto sin administración de ninguna medicación a fin de establecer una línea basal, seguido de la administración de un cóctel que contiene opioides exógenos diferencialmente marcados. Después de esperar un periodo suficiente, puede repetirse el escáner y registrarse la distribución de los opioides marcados.

Finalmente, en el hardware usado para realizar *in situ* la diagnosis de opioopatías se usarán una o más bases de datos que incluyan las concentraciones patrones de la línea basal para los opioides y receptores que se hayan establecido con relación a las diversas opioopatías, y software para la medición y comparación de unas concentraciones endógenas del sujeto en particular y dispersiones frente a las mismas, correlacionando opcionalmente las discrepancias entre la línea basal normal y las mediciones observadas con diagnosis probables. Dichos procedimientos para la construcción de bases de datos pueden verificarse ensayando un sujeto del que se sabe que sufre de una opioopatía, mediante escaneo por PET para identificar una ausencia de opioide(s) endógenos a partir de receptores afectados. De manera similar, dicha tecnología PET y bases de datos pueden usarse para identificar nuevas dolencias opioopáticas y confirmar el estado de otras dolencias identificadas como opioopatías.

De manera similar, la diagnosis de dolor opioopático puede llevarse a cabo mediante vías patológicas y funcionales no invasivas. La vía no invasiva puede llevarse a cabo usando PET tal como se ha descrito anteriormente. La vía de análisis de laboratorio implica la obtención de una muestra procedente de un sujeto sospechoso de sufrir de dolor opioopático y la medición para determinar la concentración opioide. Finalmente, una vía funcional implica la administración de un agente activo anti-opioopático a un sujeto sospechoso de sufrir de dolor opioopático y la observación de la disminución de dicho dolor sin la incidencia de efectos opioides secundarios asociados con la administración de opioides a pacientes que tienen niveles opioides endógenos normales.

Otros aspecto más de los diagnosticos proporcionados como parte de la presente descripción, pertenece a la generación de un perfil que responde a opioides, a fin de asegurar si un agente activo anti-opioopático particular o cualquier grupo de agentes activos es igualmente eficaz para un sujeto dado. Es bien sabido que ciertos individuos responden a algunos, pero no otros opiáceos (por ejemplo, algunas personas responden a la morfina en tanto que otras no muestran respuesta, pero responden bien al Demerol, y viceversa). Sin saber cuáles opiáceos actúan sobre un sujeto dado, el médico (más notablemente los anesthesiólogos) omiten determinar la eficacia mediante ensayo y error, a veces como un punto en el tratamiento en el que es crítico. Las metodologías y dispositivos anteriormente descritos pueden igualmente usarse para generar dichos perfiles, basados igualmente en la identificación de una prevalencia de opioides endógenos y la unión de los opioides de ensayo marcados. Por analogía, la metodología y dispositivos pueden igualmente usarse para detectar niveles excesivos de opioides, diagnosticando, de esta forma, dolencias hiper-opioopáticas y rastreando los efectos secundarios potenciales procedentes de opioides sintéticos y situaciones de sobredosis.

En un procedimiento de ensayo para la evaluación de nuevos compuestos anti-opioopáticos de acuerdo con la presente descripción, en primer lugar se sintetiza un nuevo compuesto para incluir un radionúclido aceptable fisiológicamente (por ejemplo, ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O o ^{18}F). El compuesto de ensayo marcado se administra a un sujeto que se sabe que tiene un estado opioopático, seguido de la medida en función del tiempo de la distribución de dicho núclido en una estructura que se sabe que se asocia con el estado de interés. La probabilidad de la actividad será proporcional

a la selectividad de un compuesto. Dicha información puede usarse como criterio clave en programas de diseño de fármacos racionales tradicionales y en el desarrollo de modelos por ordenador de nuevos fármacos.

De manera similar, la identificación de los receptores asociados con condiciones opiopáticas particulares (por ejemplo, mediante ensayo PET de un panel de opioides específicos del receptor marcado) puede usarse para identificar 5 precursores endógenos, vías de síntesis y moduladores que pueden usarse como agentes activos terapéuticos por derecho propio o como dianas para intervención. Por ejemplo, un atenuador terapéutico que regule la vía de aclaramiento del citocromo p54 en el hígado podría incrementar la vida media eficaz de la oxicodeona o a un opiode endógeno correspondiente el aclaramiento excesivo que da lugar a un estado hipo-opiopático.

Se da por entendido igualmente que la presente divulgación permite la metodología de investigación adicional, por ejemplo para ilustrar adicionalmente causas de opiopatías y para evaluar vías terapéuticas adicionales. A dicho 10 respecto, otro aspecto de la descripción proporciona procedimientos de determinación de en qué casos una sustancia endógena (por ejemplo, una enzima, un opiode, un precursor opiode o un receptor opiode) está asociado con una opiopatía; procedimientos de determinación de en qué casos una sustancia es un agente activo anti-opiopático; procedimientos de determinación de en qué casos una dolencia es opiopática. Otro aspecto más de la descripción proporciona reactivos y kits para uso en los procedimientos precedentes.

Una de dichas vías puede darse por sentada sobre agentes anti-opiopáticos activos exógenos y receptores con los cuales se unen. En un procedimiento correspondiente, se administra un agente anti-opiopático activo a un sujeto que 20 tiene una opiopatía o a una muestra de tejido o célula obtenida procedente de dicho sujeto, seguido de la identificación del receptor(es) con el cual el agente se une, la identificación de la sustancia(s) endógena que se une con dicho receptor(es) y cualquier precursor(es) a él, y la determinación de si dicha sustancia(s) endógena se produce a niveles normales o anormales en dicho sujeto o muestra.

Otro de dicho aspecto usa un animal recombinante opiopático (por ejemplo, un ratón) que ha sido manipulado genéticamente para que no exprese un opiopático endógeno o su precursor o para exhibir una opiopatía particular. Dichos animales recombinantes pueden manipularse genéticamente y reproducirse usando metodología reconocida en 25 la técnica (por ejemplo, tal como se describe con respecto al ratón *nmd* generado por The Jackson Laboratory. Véase, Maddatu, y otros, Human Molecular Genetics, vol. 13, No. 11, págs. 1105-1115). Tras el bloqueo selectivo de la expresión de uno o más opiopéptidos endógenos o precursores, el animal se examina para determinar su paresis/parálisis y/o dolor opiopático. La ausencia de paresis/parálisis o dolor opiopático indica que el opiopéptido o precursor bloqueado no está asociando con la opiopatía. La presencia de paresis/parálisis o dolor opiopático indica que el opiopéptido o precursor bloqueado está asociado con opiopatía, en cuyo caso la correlación de paresis/parálisis o dolor opiopático con la exhibida en una dolencia opiopática indica la implicación de dicho opiopéptido o precursor en la dolencia. Los ensayos confirmatorios se llevan a cabo mediante la administración de una fuente exógena del opiopéptido, precursor o un opiáceo equivalente ausente y la observación del animal cuando se trata la paresis/parálisis o dolor opiopático. Las sustancias de ensayo pueden suministrarse igualmente a dichos animales, en 35 los casos en que el tratamiento de paresis/parálisis o dolor opiopático corresponde a una actividad anti-opiopática.

Otro procedimiento de ensayo confirmatorio adicional implica el bloqueo de la actividad de un agente activo anti-opiopático mediante la administración de naloxona y nalina seguida de dicho agente y el examen de un retorno de síntomas opiopáticos. A continuación, la naloxona y nalina son retirados y el agente nuevamente administrado; el tratamiento de síntomas opiopáticos confirma la actividad.

40 **Agentes activos**

Un agente activo (anti-opiopático) útil en la práctica de la presente invención puede ser un opiáceo, un precursor péptido opiode o un vector para la introducción de un gen recombinante para promover la expresión del opiode o receptor opiode *in situ*. El agente activo puede ser un agonista, un agonista parcial (agonista/antagonista) o un antagonista, y puede ser selectivo para la unión solamente a uno o a una mezcla seleccionada de los receptores opioides mu (μ), delta (δ), kappa (κ) y N/O/FQ. Igualmente, se contempla dentro del ámbito de la invención la administración de más de un agente anti-opiopático, con el fin de equilibrar el efecto del tratamiento o la modulación de manera 45 selectiva de múltiples dianas. Dicho agente(s) activo anti-opiopático puede opcionalmente co-administrarse con otros agentes activos farmacéuticamente compatibles, por ejemplo, agentes por otra parte usados en el tratamiento de una dolencia dada (por ejemplo, un sufridor de MS puede recibir hidrocloreuro de oxicodeona de liberación sostenida e interferón beta 1-a, interferón beta 1-b, acetato de glatiramer, mitoxantrona o natalizumab).

Es de señalar que un agente activo opiode dado puede ser eficaz para el tratamiento de diferentes indicaciones en diferentes partes del cuerpo. A modo de ejemplo, mientras que la oxicodeona se ha encontrado que es eficaz para la reversión de paresis/parálisis en la laringe, este agente activo es igualmente eficaz para el tratamiento de la paresis/parálisis del esfínter de la vejiga urinaria. Además, parece que opioides endógenos (o exógenos) individuales 55 pueden llevar a cabo distintas funciones diferentes dependiendo del sistema fisiológico y del entorno en cual se han encontrado o administrado, incluyendo particularmente los niveles opioides endógenos del sujeto. En otras palabras, la administración de morfina a un sujeto que tiene niveles opioides endógenos normales puede causar euforia, en tanto que la misma dosis de morfina puede no causar euforia en un sujeto que sufre de un nivel disminuido del opiode endógeno correspondiente.

Un opioide endógeno asociado con un estado opiopático del sujeto puede identificarse mediante un procedimiento de diagnóstico de la presente descripción, y se administra un agente activo anti-opiopático específico para el opioide endógeno en una cantidad suficiente para tratar la opiopatía, por ejemplo, mediante la normalización del nivel de opioide endógeno. Los principales opioides endógenos y clase de receptores comunes pueden usarse como criterios para seleccionar entre agentes activos anti-ópiopáticos alternativos cuando se desarrolla un régimen de tratamiento para un sujeto dado. La diagnosis y tratamiento de algunos estados opiopáticos implicará la identificación y administración de más de un opioide endógeno o su sustitución.

Los ejemplos de opiáceos que pueden usarse en la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellos: alfentanilo, alilprolina, alfaprolina, anileridina, bencilmorfina, beta-hidroxi 3-metilfentanilo, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, carfentanilo, clonitazeno, codeína, ciclazocina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diacetilmorfina (heroína), diampromida, dihidrocodeína, dihidroetorfina, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, dioxafetilbutirato, dipipanona, eptazocina, etilmeltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, etorfina, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, ketobemidona, LAAM, levallorfanol, levorfanol, llevofenacilmorfano, lofenfanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, O-metilnaltrexona, metopon, morfina, mirofina, nalbufina, nalorfina, naloxona, naltrexona, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, opio, oxycodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, profeptazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, remifentanilo, sufentanilo, tildina, tramadol, y las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos.

En una realización, el agente activo anti-opiopático es uno de los opiáceos que se producen de manera natural codeína, morfina, noscapina, papaverina o tebaína. En otra realización, el agente activo anti-opiopático es un opiáceo semi-sintético, preferiblemente hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, metapon, nalorfina, naloxona, naltrexona, oxycodona, oximorfona o tramadol. En otra realización, el agente activo anti-opiopático es un opiáceo sintético, preferiblemente etoheptazina, fentanilo, levofanol y congéneres, meperidina y congéneres, metadona y congéneres, fenozocina o propoxifeno. Aunque pueden usarse fármacos tales como heroína y opio en la práctica de la invención, han sido excluidos del listado de opiáceos preferidos por razones prácticas (por ejemplo, aceptabilidad) más que por eficacia. Como alternativa, el agente activo puede ser un precursor opioide endógeno o compuesto que modula la síntesis opioide *in situ*.

El agente activo anti-opiopático puede ser un fenantreno, una feniletilamina o una fenilpiperidina. Los ejemplos de fenantrenos incluyen, pero sin limitarse a ellos: codeína (Tylenol 3, 4), etorpina (Immobilon), hidrocodona (Vicodina, Lorcet), hidromorfona (Dilaudid), morfina (MS Contin), oxycodona, y oximorfona (Numorfan). La formulación de oxycodona comercialmente disponible incluye, pero si limitarse a ellas: Endocet, Oxycet, Oxycodan, OxyContin, Percocet, Percodan, Roxicet, Roxilox, Roxiprin, Roxycodona, Supeudol y Tylox; Remoxy, una formulación resistente al abuso, está siendo ensayada en ensayos clínicos. Los ejemplos de fenilheptilaminas incluyen, pero sin limitarse a ellas: dimehptanol (metadol), dimenoxadol, dipipadona, isometadona, metadona, acetato de metadilo, y propoxifeno (Darvon). Los ejemplos de fenilpiperidinas incluyen, pero sin limitarse a ellas: alfentanilo (Alfenta), alfaprodina, betapromedol, carfentanilo, fentanilo (Sublimaze), lofentanilo, meperidina (Demerol), properidina, y sufentanilo (Sufenta).

Igualmente, se contempla el uso de un nuevo agente activo anti-opiopático identificado a través de la práctica de un procedimiento de ensayo previamente descrito, por ejemplo, en un procedimiento de tratamiento o ensayo, o una formulación farmacéutica o veterinaria de la invención.

Tal como se ha indicado anteriormente, pueden combinarse opiáceos diferentes para administración. En una realización, un primer componente es un agonista opioide y un segundo componente es un antagonista opioide. Preferiblemente, el segundo componente bloquea al menos una porción de la acción del primer componente. Este bloqueo da como consecuencia una reducción de efectos secundarios adversos, tal como uno o más de entre adicción, estreñimiento, y sedación. En una combinación preferida, el primer componente es hidrocodona, morfina, oxycodona o tramadol, y el segundo componente es naltrexona (lo más preferiblemente una concentración ultra-baja de naltrexona). El primer y segundo componentes pueden administrarse como una combinación pre-mezclada (tal como Oxytrex, actualmente ensayándose en ensayos clínicos), o pueden administrarse por separado.

Un antagonista opioide puede ser una agonista-antagonista parcial o un antagonista narcótico. Los ejemplos de agonista-antagonista parcial incluyen, pero sin limitarse a ellos: butorfanol (Stadol), nalbufina (Nubain), noscapina, y pentazocina (Talwin). Los ejemplos de antagonistas narcóticos puros incluyen, pero sin limitarse a ellos: nadida (Enzoprida), nalmefeno, nalorfina (Nallina), naloxona, y naltrexona (ReVia).

Los agentes activos anti-opiopáticos usados en la presente invención se encuentran disponibles comercialmente o pueden sintetizarse fácilmente. La tebaína y derivados y análogos de los mismos pueden sintetizarse mediante los procedimientos divulgados por las Patentes de EE.UU. Nos. 6.136.817 y 6.365.742. Las 14-hidroxi-dihidromorfinonas, que incluyen naloxonazina, naloxazona, naloxona, naltrexazona, naltrexonazina, naltrexona, oximorfazona, oximorfona, oximorfonazina, y análogos de las mismas pueden sintetizarse mediante los procedimientos divulgados por la Patente de EE.UU. No. 4.803.298. Los derivados de la morfina y análogos de los mismos pueden sintetizarse mediante los procedimientos divulgados por las Patentes de EE.UU. Nos. 6.150.524 y 6.476.044. Los opioides y antagonistas opioides incluyen los compuestos divulgados por las Patentes de EE.UU. Nos. 4.816.586 y 5.352.680, y la Solicitud de Patente de EE.UU. No. de Publicación US 2001/0047005.

Los preferidos para uso como el agente(s) activo anti-opiopático en la presente invención son: morfina, codeína, tebaina, papaverina, noscapina, hidromorfona, metapon, oximorfona, levorfanol, hidrocodona, oxicodona, tramadol, nalorfina, naloxona, naltrexona, meperidina y congéneres, metadona y congéneres, levorfanol y congéneres, fenazocina, propoxifeno, etoheptazina, o una sal aceptable farmacéuticamente o veterinariamente de los mismos (liberación inmediata o sostenida, particularmente liberación sostenida). Los particularmente preferidos son morfina, codeína, hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, naloxona, naltrexona, o una sal aceptable farmacéuticamente o veterinariamente de los mismos. Más particularmente preferidos son morfina, oxicodona, o una sal aceptable farmacéuticamente o veterinariamente de los mismos. La más preferida es hidroclocloruro de oxicodona de liberación sostenida.

Parece existir una tendencia claramente bien establecida contra el uso de opiáceos. Dicha tendencia se extiende a los médicos y sus pacientes, a veterinarios y a los dueños de sus pacientes. Esta tendencia negativa se estima que es atribuible a la inconveniencia (artículos escritos) asociadas con la prescripción de opiáceos y relacionadas con la adición, robos, diversión y efectos secundarios (por ejemplo, depresión respiratoria y particularmente intoxicación). De manera sorprendente, dichos efectos secundarios usuales de la administración de opiáceos no se han manifestado en el grupo de sujetos actual. De hecho, contrariamente a lo referente a la depresión respiratoria y la intoxicación, estos sujetos han experimentado mejoras en la respiración, energía, atención y movilidad. La adición y lo referente a la misma no es de esperar que sean decisiones a considerar en el tratamiento de opiopatías dado que el suministro de agente activo anti-opiopático del cual carece el cuerpo del paciente, no es algo nuevo que el cuerpo haya aprendido a ansiar (proporcionando un retorno más rápido que la ausencia normal). Más aún, puede decirse que cualquier paciente que requiera medicación para alivio de una dolencia crónica se “hace adicto” a dicha medicación, en el sentido de necesitarla para vivir de manera cómoda; sin embargo, no han surgido prejuicios contra otras de dichas medicaciones o contra los pacientes que las usan. Una vez que han sido identificado un tratamiento eficaz para una serie de dolencias previamente consideradas como incurables, se estima que los médicos, veterinarios y sus pacientes estarán más dispuestos a considerar el uso de opiáceos, en particular cuando las alternativas son menos eficaces o ineficaces. La diversión es una salida que puede contender con las diversas vías conocidas en la técnica, incluyendo algunas de las nuevas vías tal como se describe con mayor detalle más adelante con respecto a ciertas formulaciones veterinarias. La eliminación de los artículos escritos asociados a los opiáceos para la prescripción de médicos y veterinarios está, sin embargo, más allá del ámbito de la presente invención.

Formulaciones farmacéuticas/veterinarias y modos de administración

La presente descripción abarca igualmente una formulación (farmacéutica o veterinaria) que incluye una cantidad eficaz terapéuticamente de un agente activo anti-opiopático y opcionalmente un vehículo. De manera similar, la descripción proporciona un kit que incorpora dicha formulación e instrucciones para su administración para tratar una opiopatía. Igualmente, abarca el uso de un agente activo anti-opiopático en la fabricación de una formulación para el tratamiento de una opiopatía. Por ejemplo, un compuesto opioide puede usarse en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de paresis/parálisis, para el tratamiento de la pseudo-atrofia, y/o para el tratamiento de dolor opioipático. Las formulaciones, modos de administración, procedimientos de uso y de fabricación que son aplicables a cualquiera de las dolencias anteriormente referidas, pueden incluir una mezcla de dos o más fármacos anti-opiopáticos, y pueden ser para liberación inmediata o sostenida.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse mediante cualquier vía adecuada, incluyendo, pero sin limitarse a ellas: oral, rectal, nasal, tópica (por ejemplo, transdérmica, aerosol, bucal, y sub-lingual), parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal, intratecal, e intracraneal), o mediante inhalación (por ejemplo, mediante nebulizador, atomizador propulsor o inhalador propulsor). La vía preferida de administración dependerá de muchas variables (por ejemplo, edad, estado del paciente, enfermedades concurrentes, formulaciones disponibles para suministro) y el juicio del médico o veterinario prescriptor.

Dependiendo del modo de administración, las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de un sólido, semi-sólido, o líquido. Los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a ellos comprimidos (por ejemplo, tal como en la Patente de EE.UU. 5.656.295), supositorios, implantes biodegradables (por ejemplo, cerámicos tal como en la Patente de EE.UU. 6.972.130), formulaciones veterinarias masticables (por ejemplo, tal como en la Patente de EE.UU. 5.780.046), alimentos para animales de compañía (por ejemplo, tal como en las Patentes de EE.UU. 6.716.448 y 6.866.862), polvos, líquidos, suspensiones, cremas, ungüentos, lociones y similares, preferiblemente en forma de dosificación unitaria para administración única de una dosificación precisa. Además de un vehículo, la formulación farmacéutica puede incluir otros agentes, adyuvantes, diluyentes, tampones y similares farmacéuticos. Los procedimientos actuales para la preparación de dichas formas de dosificación son bien conocidos o resultarán obvios para los expertos en la técnica. Por ejemplo, véase: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19 ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995).

Tal como anteriormente se ha expuesto, una preocupación en la expansión del uso de opiáceos a un grupo más amplio de indicaciones, es que el uso incrementado de estos fármacos conducirá a un abuso incrementado. A este respecto, una preocupación particular es el potencial para la diversión de los agentes activos anti-opiopáticos destinados para uso veterinario para abuso por humanos. Es, por ello, otro aspecto de la presente invención el proporcionar una formulación aceptable veterinariamente que tenga características que la hagan menos adecuada (o completamente inadecuada) para consumo o diversión humana. Las características de dicha formulación pueden lograrse mediante la inclusión de uno o más “delectores”, por ejemplo, un olor, aroma, textura u otro ingrediente, o fabri-

cación en una forma que siendo aceptable, por ejemplo, para perros, sería inaceptable (repulsiva) para los seres humanos. Dichas formulaciones veterinarias pueden hacerse masticables (tal como la medicina para la dirofilaria comercializada bajo la marca "Heartguard"). El agente activo anti-opiopático puede incluso incorporarse dentro de un juguete masticable de desgaste lento tal como un hueso sintético (tal como los refrescantes del aliento comercializados bajo la marca "Greenies"). Esta vía aprovecha las diferentes sensibilidades entre las especies, perros y gatos, que son generalmente atraídos por una diversidad de olores, aromas y texturas fuertes que generalmente son ingustables para los seres humanos. A este respecto, se contempla además que puedan prepararse formulaciones veterinarias adecuadas para incluir uno o más delectores que podrían por otra parte considerarse como contaminantes en una formulación destinada para humanos, tal como pelo, arena, partes de insectos o incluso heces (por ejemplo, roedores, ganado lanar o felinos), siempre y cuando que dichos delectores se hayan transformado en no perjudiciales mediante esterilización o procesos similares; se contempla que la inclusión de dichos ingredientes estaría visible de manera destacada sobre el envase a fin de disuadir aún más a la diversión.

Tanto las formulaciones veterinarias como las farmacéuticas pueden incluir ingredientes, procedimientos y/o envases adicionales para hacerlas resistentes a la descomposición, para disuadir la extracción y separación del agente(s) activo y, con ello, disuadir de la diversión o abuso. Por ejemplo, dichas formulaciones pueden incluir excipientes que mantengan la eficacia del agente activo, de manera tal que la extracción y/o separación del agente activo de uno o más de dichos ingredientes de la formulación haría que el agente fuera ingustable, menos activo o completamente inactivo. Como alternativa (o adicionalmente), los delectores pueden agregarse a estas formulaciones para hacerlas inadecuadas para la diversión.

Dosificación

La cantidad de ingrediente activo administrado dependerá del fármaco particular seleccionado, la edad y el estado general del sujeto a tratar, la severidad del estado del sujeto, el régimen de dosificación y el juicio del médico o veterinario que lo prescriba. Aunque los regímenes de dosificación diarios pueden implicar la administración de hasta ocho dosis, generalmente se prefiere que el número de dosis se mantenga en un mínimo, por ejemplo para facilitar la comodidad del paciente. Más aún, las formas de dosificación de liberación sostenida de actuación más larga mantienen una concentración en plasma más consistente del agente activo anti-opiopático, mejor estimulación de concentraciones normales de opioide endógeno y evitan los picos y mínimos que podrían dar lugar a periodos de euforia o ansiedad. Generalmente, una dosis diaria de un agente activo cuando se administra mediante la vía elegida de administración, varía desde 0,1 mg a 200 mg, preferiblemente aproximadamente 1,0 a 100 mg, y más preferiblemente aproximadamente 5,0 a 50,0 mg, dependiendo de la biodisponibilidad y la vida media del agente activo anti-opiopático; esto estará típicamente de acuerdo con las dosificaciones recomendadas en las notas insertadas en los envases e informaciones que acompañan a los productos farmacéuticos comercialmente disponibles. El régimen de administración puede modularse con el fin de lograr el efecto deseado.

La dosificación eficaz más baja es la menor cantidad de la formulación farmacéutica suficiente para efectuar el tratamiento. La dosis eficaz más baja de un agente activo anti-opiopático usada para controlar los síntomas presentados en los estudios de la presente invención fue, para la liberación inmediata de oxicodona en suspensión, de 3 mg administrados cada 12 horas, a un sujeto de 21,4 kg. La dosis más alta tolerada es la cantidad máxima de la formulación farmacéutica para efectuar el tratamiento sin la incidencia de efecto(s) secundario adverso que sobrepase el beneficio recibido. Generalmente, la dosis diaria más alta tolerada de OxiContin ha estado dentro del intervalo de aproximadamente 40 a 60 mg. La dosis más alta tolerada de una formulación opioide usada en los estudios en que se basa la presente invención fue de 120 mg/día de OxyContin, administrada en dos comprimidos (40 mg) administrados cada mañana, y un comprimido (40 mg) administrado cada tarde.

Para un sujeto animal con un peso dentro del intervalo de 27,4 kg a 36,5 kg, tal como un perro, una dosis de partida de OxyContin puede ser de 5-10 mg administrados cada 12 horas. Una dosis de partida de sulfato de morfina de liberación extendida para un sujeto de este tipo puede ser de 7,5 a 15 mg administrados cada 12 horas; para un gato 1,0 mg cada 12 horas; para un caballo 50 mg cada 12 horas (vía de administración ajustada convencionalmente para suministro equino). La dosis de medicación se ajusta de acuerdo con el peso y necesidad del sujeto, a fin de mejorar los síntomas que presente. Un experto normal en la técnica tendrá la experiencia y medios para determinar el necesario ajuste. Típicamente, si los síntomas no han empezado a resolverse después de aproximadamente 2 a 14 días (dependiendo del signo o síntoma neuropático implicado) de tratamiento (o si un sujeto comienza a mostrar los síntomas de tolerancia al fármaco) la dosis se eleva por un factor que varía desde 1,25 hasta 2,0 veces la dosificación original (preferiblemente 1,5 veces la dosis original, por ejemplo, 10 mg dos veces al día se incrementa a 15 mg dos veces al día) escalándose sobre aproximadamente una base semanal hasta que los síntomas opioiáticos son eficazmente tratados a una dosificación bien tolerada. Si se alcanza la dosificación más alta tolerada por el sujeto, el tratamiento debería ser interrumpido, volviendo opcionalmente a empezar el tratamiento substituyéndole por un agente activo anti-opiopático o formulación diferente.

Ejemplos

Los ejemplos siguientes sirven para describir más completamente la manera de usar la invención anteriormente descrita, así como para establecer los mejores modos contemplados para llevar a cabo los diversos aspectos de la

invención. Se da por supuesto que estos ejemplos no sirven en modo alguno para limitar el ámbito verdadero de la presente invención, sino que más bien se presentan con fines ilustrativos.

Los Ejemplos 1-8 ilustran el uso de opiáceos seleccionados para el tratamiento de trastornos neurológicos/neurogénicos especificados. Estos ejemplos demuestran lo siguiente:

5 (1) Las formulaciones farmacéuticas procedentes del grupo de fármacos conocidos como “opioides” son eficaces como un tratamiento para los síntomas neurológicos/neurogénicos asociados con los trastornos que incluyen paresis/parálisis lingual, faríngea, laríngea, esofágica, esfínter de la vejiga urinaria, espina lumbar y lumbosacra, y pelvis y miembro pélvico.

10 (2) Cuando los síntomas neurológicos/neurogénicos de un sujeto han mejorado mediante el uso de una formulación farmacéutica específica de opioide, la sustitución de una formulación farmacéutica diferente, pero equivalente, de opioide no garantiza el tratamiento satisfactorio continuado de los mismos síntomas (como en el Ejemplo 4, en el que la reanudación de la administración del agente inicial re-estableció satisfactoriamente el tratamiento). En otros sujetos (como en los Ejemplos 7 y 8) se demostró el tratamiento satisfactorio continuado después de sustituciones entre formulaciones de liberación sostenida e inmediata y entre opioides que se producen de manera natural y semi-sintéticos.

15 (3) Diferentes sujetos que presentan trastornos neurológicos/neurogénicos similares no responden lo mismo cuando son tratados con las mismas formulaciones farmacéuticas de opioides, de la misma manera (tal como en los Ejemplos 2 y 3). Tal como se ilustra adicionalmente en el Ejemplo 3, el tratamiento satisfactorio puede llevarse a cabo considerando el sujeto y síntomas particulares, y ajustando el agente activo, la dosis y/o la formulación usada.

Ejemplo 1

El paciente inicial en los estudios en que se basa la presente invención fue una perra muy grande, castrada, de 10 años de edad; sufría de un cierto número de problemas comunes de los perros viejos. Desde que era un cachorro había sufrido de “incontinencia del esfínter de la vejiga urinaria neurogénica”, un estado que le causó consecuentemente pérdidas de orina (debajo de sus patas y en el área en la que dormía). La diagnosis había sido confirmada por el Departamento de Urología de la University of California en Davis, conjuntamente con el hecho de que no existía tratamiento viable; necesitaba cuidados constantes para mantener esta área de su cuerpo, así como cada lugar en que permanecía acostada o dormida, limpia y sanitaria.

25 Era hipotiroidea y recibió medicación de sustitución tiroidea. Así mismo, sufrió de displasia de cadera bilateral avanzada con osteoartritis y enfermedad articular degenerativa. Por ello, se la administró una medicación anti-artrítica cada día, lo cual pareció proporcionarle algún alivio del dolor. Había empezado a desarrollar debilidad neurológica con pérdida de masa muscular sobre su espalda, a lo largo de su pelvis y debajo de ambas patas traseras durante un período de aproximadamente dos años, haciéndola que fuera muy dificultoso sentarse, estar de pie, o caminar sin caerse.

30 Llegó a ser cada vez más dificultoso para ella respirar. Se la diagnosticó que sufría de “parálisis del nervio laríngeo recurrente”, cuya prognosis para la misma fue de esperar una creciente dificultad hasta que alcanzara el punto en el que podría morir de asfixia a menos que se realizara cirugía a corto plazo para literalmente abrir la tráquea. Se tuvo una charla cara a cara con su dueño cuando su estado había empeorado hasta el punto que era necesario ya tomar una decisión, eligiendo entre cirugía de religamiento de sus aritenoides, dormirla o dejarla morir por asfixia.

35 Unos pocos sábados después, al revisar el contestador de llamadas, se había recibido una llamada enfurecida del propietario diciendo “No, no, no voy a dejarla morir de esta manera”. Se llamó inmediatamente a su casa y se preguntó si había ido a la clínica de urgencia. Su respuesta nos sorprendió. Sentía haberme alarmado ya que había sido una falsa alarma; se había sentado con ella y estaba bien. Conociendo el estado tan delicado que había estado, se le preguntó que dijera qué había pasado. Ellos habían empezado su paseo como siempre cuando comenzó a ahogarse y boquear; pensó que estaba asfixiándose. Con verdadero pánico, buscó en su bolsillo y la dio dos de sus píldoras para el dolor, deseando que quedara fuera de combate y pudiera asfixiarse en paz. Se sentó esperando con su cabeza en su regazo. Después de aproximadamente más o menos veinte minutos ella se sentó sobre su parte trasera, y con su ayuda se levantó y volvieron andando a casa.

40 Se preguntó qué la había dado. Replicó que fue un tipo de morfina fuerte llamada OxyContin. El uso de una morfina fuerte aumentó la inquietud de que aún podría tener asfixias (en aquel tiempo, estaba aceptada la práctica de administrar morfina a un perro furioso que se estaba asfixiando debido a fallo cardíaco, puesto que esto calmaba al perro, haciendo ir más lento al corazón, mejorando la disponibilidad y uso de oxígeno, y permitiendo que el perro estuviera más estable hasta que pudiera completarse un examen y administrarse otras medicaciones). Se concertó una entrevista con el dueño y su perro para una hora y media más tarde. Tal como había dicho, la perra estaba calmada y sin ahogos. Al ponerme a andar ella bajó apresuradamente el edificio, parecía que no solamente no tenía ahogos, sino que no tenía sonidos o síntomas de respiración obstructiva. Se instruyó al propietario que continuara con la misma medicación a intervalos de 12 horas hasta que se pudiera tener más información.

No hubo posibilidad de encontrar ninguna explicación para la reversión de su estado, instruyéndose al propietario de continuar la medicación durante el tiempo que continuaran los trabajos. Cada día que pasaban andando por la clínica salí a saludar a los dos. Que se sepa, no tuvo problemas de respiración. Aproximadamente una semana después, la perra no pareció tener el fuerte olor a orina estancada que siempre la había acompañado, y parecía más seca en el área perivulvar. Al final de la segunda semana, caminaba sin dificultad y parecía haber desarrollado más músculo sobre su espalda y debajo de cada uno de sus miembros traseros. Continuó por este camino durante muchos meses hasta que desarrolló un cáncer de pulmón y fue eventualmente eutanizada de manera humana.

Ejemplo 2

Aproximadamente tres días después del comienzo de los sucesos descritos en el Ejemplo 1, un propietario de un perro muy furioso entró corriendo dentro la clínica portando su Rhodesian Ridgeback. El perro obviamente boqueaba por falta de aire, temblando e incapaz de tenerse de pie. Se le diagnosticó que sufría de parálisis aguda del nervio faríngeo, pero estaba en tal estado de shock y de hipotermia tan aguda que no podría sobrevivir a la cirugía de urgencia necesaria para abrir su vía respiratoria. Dado que este paciente moriría sin tratamiento, se decidió que se haría un intento para tratar el estado mediante la administración de OxyContin y los cuidados de urgencia apropiados: catéter IV, fluidos, procedimientos de calentamientos y similares.

Después de proporcionar el tratamiento de urgencia inicial anteriormente descrito, se obtuvo un historial del propietario. Era un perro de exterior. Conforme envejeció, experimentó progresivamente dificultades en respirar. Igualmente, desarrolló progresivamente incontinencia (esto no había sido un asunto importante dado que era un perro de exterior). Su capacidad para estar de pie y caminar se había igualmente deteriorado con el paso de unos pocos años. Cuando su función sanguínea retornó, era claramente hipotiroideo (por ello se prescribió medicación sustitutiva para la tiroides).

Dentro de las 4 horas de haber sido ingresado en la clínica, este perro caminó por sí mismo, respirando normalmente. Se le proporcionó prescripción para OxyContin dos veces al día y medicación sustitutiva para el tiroides. Sobrevivió a este tratamiento durante un periodo de tiempo considerable, hasta que murió por eutanasia después de una crisis gastrointestinal.

Ejemplos 3-8

En el periodo que siguió a los episodios descritos en los Ejemplos 1 y 2, se proporcionó tratamiento en unos treinta y cinco casos de enfermedad neuropática que implicaba paresis/parálisis de la lengua, laringe, faringe, esófago, esfínter de la vejiga urinaria, músculos de la espina lumbar y lumbosacra y de la pelvis y miembros pélvicos. Habiendo hecho las observaciones expuestas en los ejemplos anteriores, estos casos subsiguientes han sido seguidos en calidad de un estudio prospectivo. Después de obtener una historia detallada, a cada sujeto prospectivo se le realizó un examen físico y neurológico a fondo. Toda dolencia no opiopática fue primeramente tratada de manera tradicional y, únicamente tras el tratamiento de estas otras dolencias, los sujetos se consideraron elegibles para tratamiento de cualquier dolencia neuropática remanente usando opioides (excepto cuando paciente crítico presenta asfixia opiopática, en cuyo caso se le proporcionó inmediatamente tratamiento anti-opiopático). Cada sujeto en estudio se grabó en video antes de recibir tratamiento con un agente activo anti-opiopático, y se grabó en video al menos una vez más durante el estudio. Los ejemplos representativos se proporcionan a continuación en los Ejemplos 3 a 8.

Ejemplo 3

Sujeto: "JS", un Standard Poodle (perra), castrada, de 11 años de edad.

Historia y Examen: Los síntomas de "JS" incluían debilidad general del cuerpo, dificultad al tragar, respiración sonora dificultosa, reflujo de ácido gástrico dentro de su esófago, regurgitación de ácido gástrico procedente del esófago dentro de sus cavidades oral y nasal, con acompañamiento de descargas orales y nasales. Visible agotamiento de los músculos sobre su espina lumbar y lumbosacra, y pelvis y miembros pélvicos que la hacían difícil levantarse a partir de una posición sentada o andar sin tropiezos. Igualmente, mostró una pérdida de orina incontrolada.

Diagnóstico: UROS y OPS incluyendo: EP, LaP, LiP, PhP, LLSP, PPLP, NUBSP. El estado de JS fue tan inestable durante su presentación que precisó 72 para clasificar y dirigir todos sus problemas médicos secundarios. Al llegar a este punto, únicamente quedó el síndrome polineuropático subyacente anteriormente descrito.

Tratamiento: Hidrocloruro de oxycodona de liberación sostenida (OxyContin) - 1/8 de un comprimido de 10 mg cada 12 horas.

Seguimiento: Dentro de las 2-3 horas después del inicio del tratamiento, muchos de los síntomas neuropáticos empezaron a remitir. Inicialmente, pareció estar más alerta e interesado en su entorno. Poco después, el volumen y fuerza de su respiración comenzó a mejorar; con ello, la mayoría, sino la totalidad de los sonidos laríngeos obstruidos parecieron remitir. Cuando se le mandó ir fuera a pasear, JS (el cual anteriormente estaba demasiado débil para permanecer de pie) se levantó, se sacudió él mismo como si se sacudiera agua de su pelo, y caminó vivamente hacia la puerta de entrada de la clínica. Una vez fuera, se acurrucó, soportando su propio peso fácilmente, orinó, retrocedió y volvió trotando a la puerta de la clínica. Se la envió a su casa con la misma medicación, dosis e interva-

los de dosificación, instruyendo a sus dueños para llamar diariamente con los informes de progresos. Al día siguiente, los dueños de JS informaron que su estado se había deteriorado caso tan rápidamente, durante la noche, como había mejorado el día anterior.

5 Examen: JS pareció muy cansada y remisa a moverse u obedecer incluso órdenes sencillas tales como curarse o estar de pie. Su cabeza colgaba y el interés nuevamente encontrado en su entorno había casi desaparecido. Su ritmo cardíaco, el cual había sido de entre 120-140 pulsaciones por minuto el día anterior, era únicamente de 60-80 pulsaciones por minuto en reposo. Su ritmo respiratorio, el cual había sido marcadamente elevado el día anterior, estaba ahora muy reducido. No obstante lo anterior, JS aún respiraba sin ninguno de los sonidos obstructivos sintomáticos de su presente neuromiopatía faríngea o laríngea.

10 Tratamiento: La medicación se interrumpió. Los dueños de JS le mantuvieron estable e informaron de sus signos vitales diariamente.

15 Seguimiento: Después de 48 horas, los ritmos cardíacos y respiratorios de JS comenzaron a subir y sus otros síntomas que inicialmente parecieron indicar una recaída, comenzaron a solucionarse. Se determinó que JS era extremadamente sensible a los opiáceos y había experimentado una depresión inducida por fármacos como resultado de una sobredosis de opioides.

Tratamiento. Después de diversos intentos para ajustar dosificaciones de medicación de JS (hidrocodona IR, hidroclicloruro de oxicodona de liberación inmediata (Roxycodona®, jarabe 20 mg/ml), 1 gota cada 24 horas.

Seguimiento: Los síntomas de JS de debilidad corporal general, paresis/parálisis lingual, faríngea, laríngea, esfínter de la vejiga urinaria, lumbar y lumbosacra, pelvis y miembros pélvicos, se resolvieron.

20 Conclusión: Se estima que JS sufre de Miastenia Gravis. Una dosis muy baja de hidroclicloruro de oxicodona de liberación inmediata facilitó el ajuste de dosificación necesario y proporcionó el tratamiento. Otros sujetos sospechosos de sufrir de Miastenia Gravis deberían comenzar con dosis bajas y formulaciones de liberación inmediata.

Ejemplo 4

25 Sujeto: "ML", un cruce canino (perra) de raza grande, castrada, de 13 años y medio de edad, que sufría de un síndrome neurológico/neurogénico consistente en los trastornos siguientes: paresis/parálisis lingual, paresis/parálisis faríngea, paresis/parálisis laríngea, paresis/parálisis esfínter de la vejiga urinaria, paresis/parálisis de la espina lumbar y lumbosacra, y paresis/parálisis de pelvis y miembros pélvicos.

30 Historia y Examen: Los síntomas de ML incluían jadeos continuos, sequedad de lengua y boca, dificultad en tragar, ahogos, arcadas y tos, dificultad respiratoria acompañada de sonidos de vías respiratorias obstructivas húmedas, ronquidos, y progresiva debilidad de los miembros traseros especialmente visible debido a la atrofia muscular observada sobre su espina lumbar y lumbosacra, pelvis y miembros pélvicos. Los dueños de ML habían igualmente observado un problema con pérdida de orina a lo largo de unos pocos años atrás.

Diagnosic. UROS y OPS incluyendo: LaP, LiP, PhP, LSP, PLP, UBSP.

35 Tratamiento. Hidroclicloruro de oxicodona de liberación sostenida (OxyContin®) - un comprimido de 10 mg cada 12 horas.

40 Seguimiento: Dentro de las primeras seis horas después del inicio del tratamiento, los síntomas lingual y laríngeo de ML habían remitido todos ellos. Una semana después del inicio del tratamiento, la incontinencia del tracto urinario de ML comenzó a ceder. A la tercera semana después del inicio del tratamiento, la mayor parte de la masa/tono muscular había retornado a la espina lumbar y lumbosacra, pelvis y miembros pélvicos. Este régimen de tratamiento se continuó durante varios meses y todos los síntomas que presentaba ML continuaron mejorando.

Cambio de tratamiento. Debido a los costes del tratamiento, los dueños de ML eligieron cambiar su medicación a una cantidad equivalente del agonista opioide de liberación sostenida, Sulfato de Morfina E.R., un comprimido de 15 mg cada 12 horas.

45 Seguimiento: Después de una semana de la nueva medicación, todos los síntomas previos del síndrome polineuropático de ML habían retornado. Nuevamente se ahogaba, tenía arcadas y tosía, con molestias para tragar, y mostrando síntomas de angustia respiratoria, especialmente cuando se estresaba o cuando hacía ejercicio. Se notaron manchas de orina en áreas en las que había estado descansando o durmiendo. Había perdido casi completamente la masa/tono muscular sobre su espina lumbar y lumbosacra y debajo de su pelvis y miembros pélvicos, con acompañamiento de retorno de debilidad y falta de coordinación en esas áreas.

50 Cambio de tratamiento: Al dueño se le instruyó para interrumpir el Sulfato de Morfina E.R. e inmediatamente reanudar la administración de la dosis anteriormente prescrita de OxyContin®.

Seguimiento: Veinticuatro horas después del reinicio, el dueño indicó un completo retorno de la función laríngea, faríngea y lingual. Sobre las dos semanas siguientes la función y musculación de la espina lumbar y lumbosacra, y pelvis y miembros pélvicos retornaron, así como la permeabilidad del esfínter de la vejiga urinaria.

- 5 Conclusión: El hidrocloreto de oxicodona de liberación sostenida proporcionó tratamiento para UROS de ML. El Sulfato de Morfina E.R. de liberación sostenida probó ser ineficaz para ML, precipitando un retorno de UROS con una sorprendente rápida pérdida de masa/tono muscular de la espina lumbar y lumbosacra y pelvis y miembros pélvicos, cuya restauración fue igualmente sorprendente tras la reanudación del tratamiento inicial.

Ejemplo 5

Sujeto: "KP", un Siberian Husky (perro), macho, castrado, de tres años de edad.

- 10 Diagnóstico: Forma heredada de paresis/parálisis laríngea.

Tratamiento: Una alta dosis de hidrocloreto de oxicodona de liberación sostenida (OxyContin®) - 40 mg por la mañana y 60 mg por la tarde.

Seguimiento: El tratamiento ha sido eficaz en mejorar la paresis/parálisis laríngea.

Conclusión: La terapia de fármaco anti-opioide proporciona tratamiento para neuromiopatías individuales.

- 15 **Ejemplo 6**

Sujeto: "PJ", un Belgium Shepard (perro), macho, castrado, de diecisiete años de edad.

Diagnóstico: UROS y OPS incluyendo: LaP, LiP, PhP, LSP, PLP y UBSP.

Tratamiento: Una alta dosis de hidrocloreto de oxicodona de liberación sostenida (OxyContin®) – un comprimido de 10 mg cada 12 horas.

- 20 Seguimiento: El tratamiento ha sido eficaz en la eliminación o reducción de estos síntomas neuromiopáticos de UROS y OPS.

Conclusión: Con un cuerpo por otra parte sano, la edad avanzada no ha influido sobre los niveles de dosificación eficaces.

Ejemplo 7

- 25 Sujeto: "MG", un cruce de Terrier (perro), de tamaño medio, castrado, de trece años de edad.

Diagnóstico: UROS y OPS incluyendo: LaP, LiP, PhP y PLP.

Tratamiento: Inicialmente, Sulfato de Morfina E.R. (½ tableta de 15 mg cada 12 horas) a petición del dueño de MG preocupado sobre el uso de medicación más fuerte.

- 30 Seguimiento: El escalamiento de la dosis proporcionó únicamente avances mínimos con respecto al tratamiento, y eventualmente comenzaron a aparecer signos de toxicidad por fármacos.

Cambio de tratamiento: Hidrocloreto de oxicodona de liberación sostenida (OxyContin®) – un comprimido de 10 mg cada 12 horas.

Seguimiento: El tratamiento ha sido eficaz en la eliminación de estos síntomas neuromiopáticos de UROS y OPS.

- 35 Conclusión: El Sulfato de Morfina E.R. fue reemplazado con éxito por OxyContin, el cual hubiera sido el tratamiento inicial correcto antes de la petición del dueño.

Ejemplo 8

Sujeto: "LG", un Golden Retriever (perra), castrada, de catorce años de edad, de 36,500 kg de peso aproximado.

Historia: Había desarrollado epilepsia cuando cachorro y continuaron los ataques posteriormente. Estaba siendo tratado con Phenobarbital y bromuro de potasio.

- 40 Diagnóstico: UROS y OPS incluyendo: LaP, LiP, PhP, PPLP.

Tratamiento: Inicialmente, Sulfato de Morfina I.R. suspensión (5-10 gotas de 20 mg/ml cada 12 horas).

Seguimiento: La dosis inicial fue mínimamente eficaz durante un corto período de tiempo, después del cual se hizo necesario un escalamiento de la dosis cada 2-3 días para sostener incluso dicho tratamiento mínimo. Eventualmente, se decidió cambiar a un opioide más fuerte en una formulación de liberación sostenida.

Cambio de tratamiento: Hidrocloruro de oxicodona de liberación sostenida (OxyContin®) – ½ comprimido de 10 mg cada 12 horas.

Seguimiento: El tratamiento ha sido eficaz en la reducción de estos síntomas neuromiopáticos de UROS y OPS.

- 5 Conclusión: No fue necesario usar sulfato de morfina de liberación inmediata para evitar la reactividad cruzada con anticonvulsivos. El hidrocloruro de oxicodona de liberación extendida puede usarse como una primera línea de tratamiento para los síntomas presentes establecidos de UROS y OPS, incluso conjuntamente con medicación anti-convulsiva.

Ejemplo 9

Análisis post-estudio independiente

- 10 Después de la participación en el estudio, por ejemplo, tal como se describe en los Ejemplos 3-9, los dueños de los perros participantes fueron preguntados para completar un cuestionario indagando información sobre los síntomas de sus animales de compañía antes y después de recibir tratamiento anti-opiopático. Cada uno de los síntomas siguientes se puntuó sobre una escala de 0 a 10 (en la que 0 representaba sin deterioro y 10 representaba severo deterioro): jadeos continuados, respiración obstructiva, ronquidos, dificultad al tragar, ahogos o arcadas, pérdidas de orina, incontinencia fecal, dificultad en permanecer de pie sobre las patas delanteras, dificultad en permanecer de pie sobre las patas traseras, dificultad en caminar, fuerza corporal, y depresión mental.
- 15

- Se realizó un análisis estadístico independiente detallado usando las respuestas. Se demostraron reducciones significativas de severidad en los criterios muestreados (<0,05 calculado usando el ensayo de rangos de Wilcoxon). En la Tabla 1 se muestra las puntuaciones medianas reportadas y la Tabla 2 muestra los resultados de los análisis estadísticos de los datos usando los rangos de Wilcoxon.
- 20

Tabla 1
Medianas

Síntoma	n	Antes de puntuación	Después de puntuación
Jadeos continuados	19	9,0	2,0
Respiración obstructiva	18	8,0	1,0
Ronquidos	14	5,5	1,5
Dificultad al tragar	12	4,0	0,0
Ahogos o arcadas	14	5,5	0,5
Pérdidas de orina	17	8,0	1,0
Incontinencia fecal	13	5,0	0,0
Dificultad en permanecer de pie sobre las patas delanteras	17	5,0	1,0
Dificultad en permanecer de pie sobre las patas traseras	21	8,0	2,0
Dificultad en caminar	21	8,0	2,0
Fuerza corporal*	19	7,0	3,0
Depresión mental	16	5,5	2,0
n es el número de pacientes sobre los cuales se tuvieron datos disponibles antes y después del tratamiento			

Tabla 2
Resultados estadísticos

Síntoma	n	Disminución estimada	95% de intervalo de confianza	Valor p
Jadeos continuados	19	-7,0	(-8,0, -6,0)	0,00031
Respiración obstructiva	18	-7,5	(-8,5, -6,0)	0,00070
Ronquidos	14	-5,0	(-6,0, -3,0)	0,00557
Dificultad al tragar	12	-4,5	(-7,0, -3,5)	0,01368
Ahogos o arcadas	14	-5,5	(-8,5, -3,0)	0,00796
Pérdidas de orina	17	-7,0	(-8,5, -4,5)	0,00148
Incontinencia fecal	13	-5,5	(-8,0, -3,0)	0,03552
Dificultad en permanecer de pié sobre las patas delanteras	17	-4,5	(-7,0, -2,5)	0,00667
Dificultad en permanecer de pié sobre las patas traseras	21	-6,0	(-7,0, -4,5)	0,00011
Dificultad en caminar	21	-5,0	(-6,0, -3,5)	0,00012
Fuerza corporal*	19	-2,5	(-4,0, +0,5)	0,11103
Depresión mental	16	-3,5	(-5,5, -1,0)	0,01297

n es el número de pacientes sobre los cuales se tuvieron datos disponibles antes y después del tratamiento. Disminución estimada en puntuación, 95% de intervalo de confianza, y valor p calculado usando el ensayo de rangos de Wilcoxon

- 5 *Los datos reportados para la “fuerza corporal” pueden ser sometidos a cuestión dado que los participantes que vigilaban indicaron que estuvieron confusos sobre la interpretación de este término. “Fuerza corporal total” se consideró un término mejor para uso en las vigilancias posteriores.

Ejemplo 10

Tratamiento de un hembra humana diagnosticada como poseedora de esclerosis múltiple

Sujeto: “LB”, una hembra humana, de 54 años de edad.

- 10 Diagnóstico: Un caso suave de esclerosis múltiple, específicamente referida como incontinencia emocional. La diagnosis de este individuo se llevó a cabo por un neurólogo independiente confirmada mediante golpeteo ligero lumbar y MRI. Una biopsia uterina y los niveles de hormona confirmaron la no implicación menopáusica o perimenopáusica.

- 15 Tratamiento: Hidrocodona/Tylenol 5/500 mg, 1 comprimido cada 8 horas. (Este tratamiento se prescribió después de consulta con el autor de la presente invención).

Seguimiento: Se proporcionó tratamiento eficaz, pero no duró para las 8 horas completas, dando como resultado un retorno de los síntomas antes del tiempo de la próxima dosificación.

Cambio de tratamiento: La repetición de la dosificación se aceleró cuando los síntomas recurrieron antes del tiempo de la siguiente dosis.

- 20 Conclusión: La cantidad y frecuencia de dosificación necesita ajustarse a medida de las exigencias del paciente individual para obtener los mejores resultados. El paciente debería considerarse para tratamiento con hidrocóloro de oxicodona, de liberación sostenida, ya que esto eliminaría desmejoras e innecesaria administración del antiinflamatorio con el cual está formulada la hidrocodona.

Ejemplo 11**Formulación de comprimido de liberación extendida masticable**

11A. Este ejemplo ilustra la preparación de una formulación veterinaria representativa para administración oral conteniendo el agente activo anti-opioide hidrócloro de oxicodona y usando arena como un deplector. Véase Tabla 3.

- 5 Se combinaron Eudragit® RS 30D y Triacentin® mientras se pasaban a través de un tamiz de malla 60, y se mezclaron bajo cizallado lento durante aproximadamente 5 minutos o hasta que se observó una dispersión uniforme. El HCl de oxicodona, lactosa (porción identificada más adelante como A) y povidona se introdujeron en un recipiente granu-
 10 lador/secador de lecho fluido (FBD), y la suspensión previamente obtenida se pulverizó sobre el polvo en el lecho fluido. Después de la pulverización, la granulación se pasó a través de un tamiz #12, cuando fue necesario, para reducir los grumos. La granulación en seco se introdujo en un mezclador, al cual se agregó alcohol estearílico (pre-
 viamente fundido a aproximadamente 70°C) con agitación. La granulación cerosa resultante se transfirió a un granu-
 lador/secador de lecho fluido o a bandejas, y se dejó enfriar a temperatura ambiente o por debajo, seguido (cuando fue necesario) de pasada a través de un tamiz #12.

Tabla 3

Ingrediente	Cantidad/Comprimido	% (en peso)	Cantidad/lote de 1000 comprimidos
Hidrocloruro de oxicodona	10,0 mg	0,5%	10,0 g
Eudragit® RS 30D (sólidos)	10,0 mg	0,5%	10,0 g
Triacentin®	2,0 mg	0,1%	2,0 g
Lactosa USP (secada por pulverización) (A)	70,0 mg	3,5%	70,0 g
Povidona	5,0 mg	0,25%	5,0 g
Alcohol estearílico	25,0 mg	1,25%	25,0 g
Glicolato de almidón sódico, NF (SSG)	668,0 mg	33,4%	668,0 g
Lactosa USP (secada por pulverización) (B)	500,0 mg	25,0%	500,0 g
Hígado desecado	300,0 mg	15,0%	300,0 g
Arena (esterilizada)	200,0 mg	10,0%	200,0 g
Levadura seca	65,0 mg	3,25%	65,0 g
Estearato de aluminio	45,0 mg	2,25%	45,0 g
Ácido fumárico	100,0 mg	5,0%	100,0 g
Total	2.000,0 mg	100,0%	2.000 g

- 15 El glicolato de almidón sódico, lactosa (porción identificada anteriormente como B), ácido fumárico, hígado deseca-
 do, arena y levadura seca se introdujeron en un mezclador y se mezclaron hasta uniformidad. Una porción (aproximadamente 10%) de la mezcla aromatizada resultante se pasó a otro mezclador, se combinó con aproximadamente
 20 66,6% del estearato de aluminio, y se mezcló hasta uniformidad. A esta se agregó el 90% restante de la mezcla aromatizada, el ácido fumárico y la primera granulación cerosa obtenida anteriormente, seguido de mezclado hasta una distribución por igual. A continuación, con la mezcla resultante puede formarse una masa pastosa de dureza y tamaño medio mediante un granulador rotatorio usando un tamiz #10 y agregando el 33,4% del estearato de aluminio restante con mezclado. La mezcla así obtenida se comprime en forma de un comprimido. Los comprimidos resultantes pueden administrarse enteros o troceados en secciones más pequeñas para suministrar una dosificación cada
 25 vez mayor o menor. La cantidad de los vehículos puede igualmente incrementarse o disminuirse con el fin de ajustar el tamaño y volumen de los comprimidos masticables.

11B. En la preparación de las formulaciones de este ejemplo pueden sustituirse otros agentes activos anti-opioide (por ejemplo, sulfato de morfina, 15 mg), delectores (por ejemplo, partes de insectos y/o heces de gato esterilizadas) y/o excipientes.

Ejemplo 11

Producto veterinario envasado

- 5 **11A.** Una cantidad suficiente (por ejemplo, 60 unidades) de una formulación veterinaria, tal como un comprimido de liberación extendida, masticable, del Ejemplo 11, se selló en uno o más envases blíster para administración dos veces al día. Los envases blíster se introdujeron en un envase (por ejemplo, un estuche o caja de cartón) conjuntamente con unas instrucciones impresas en el envase, etiquetado (por ejemplo, "Galletitas de hígado de hidroclicloruro de oxicodona, 10 mg, ATENCIÓN – NO APTO PARA CONSUMO HUMANO – CONTIENE ARENA") y sellado (por ejemplo, con plástico contraíble adecuadamente ajustado). Los envases sellados han de almacenarse bajo las medidas de seguridad apropiadas para una sustancia controlada.
- 10 **12B.** El producto veterinario envasado del presente ejemplo puede incluir mensajes de atención más gráficos, más fuertes, por ejemplo, "ATENCIÓN – CONTIENE EXCREMENTOS DE GATO" o "ATENCIÓN – CONTIENE INGREDIENTES QUE SU PERRO AMARA PERO QUE USTED ODIARA".

REIVINDICACIONES

1. Una formulación para uso veterinario que está adaptada para disuadir su mal uso por humanos, que comprende un opioide, un excipiente aceptado veterinariamente y un ingrediente que es adecuado para administración a un animal no humano, pero inadecuado para administración a un humano.
- 5 2. La formulación para uso veterinario de la reivindicación 1, en la que dicho ingrediente comprende un olor, aroma o textura.
3. La formulación para uso veterinario de la reivindicación 1, en la que dicho ingrediente está seleccionado entre el grupo que consiste en pelo, arena, partes de insectos y heces.
- 10 4. La formulación para uso veterinario de la reivindicación 1, en la que dicho ingrediente se usa para fabricar dicha formulación en una forma de dosificación que es inadecuada para consumo humano.
5. Un producto veterinario que comprende una formulación para uso veterinario de acuerdo con la reivindicación 1 y que tiene envases prominentemente etiquetados para destacar la presencia de dicho ingrediente.
6. La formulación para uso veterinario de la reivindicación 1, en la que dicho ingrediente es repulsivo para el ser humano.