

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 398**

51 Int. Cl.:

A61K 31/135 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/5375 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2007 E 07869254 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.12.2014 EP 2124912**

54 Título: **Composiciones inhibidoras de la recaptación de serotonina-norepinefrina para tratar el dolor crónico**

30 Prioridad:

22.12.2006 US 871715 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.01.2015

73 Titular/es:

ALLERGAN, INC. (100.0%)
2525 Dupont Drive
Irvine, CA 92612, US

72 Inventor/es:

GIL, DANIEL W. y
DONELLO, JOHN E.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 526 398 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

Composiciones inhibidoras de la recaptación de serotonina-norepinefrina para tratar el dolor crónico

- 5 En el presente documento se divulga una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina y un agonista del receptor alfa-2B/2C como se define en las reivindicaciones. La composición es eficaz para tratar el dolor crónico y también se divulgan los compuestos y composición para usar en el tratamiento del dolor crónico. La administración del agonista del receptor alfa-2B/2C junto con un inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina aumenta la eficacia del inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina en el tratamiento del dolor.

Descripción detallada de la invención

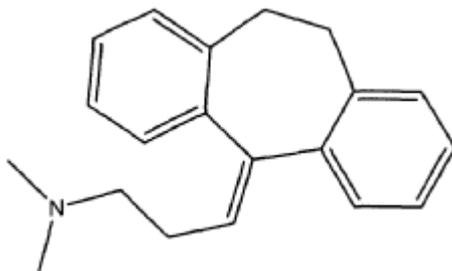
Inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina

- 15 La expresión “inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina”, como se usa en el presente documento, significa una composición que inhibe la recaptación neuronal de serotonina y/o norepinefrina una vez que la neurona secreta una de estas sustancias. Por tanto, la expresión abarca tres tipos de compuestos: 1) compuestos que inhiben la recaptación de serotonina por las neuronas; 2) compuestos que inhiben la recaptación de norepinefrina por las neuronas; y 3) compuestos que inhiben la recaptación de serotonina y norepinefrina por las neuronas. Los tres tipos de compuestos se pueden usar en las composiciones y procedimientos de la invención.

Inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina

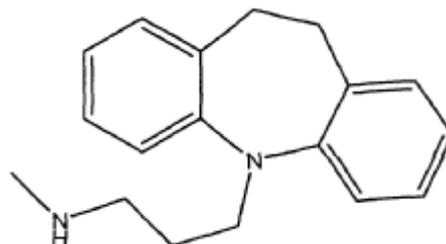
- 25 Los compuestos que inhiben la recaptación tanto de serotonina como de norepinefrina, denominados IRSN, son bien conocidos (S. Schreiber et al, Neuroscience Letters 1999, 273, 85 – 88, D. Betucci et al, J. Headache Pain 2006, 7, 34 – 36, documento WO03/05342611). Incluyen amitriptilina, desipramina, duloxetina, milnaciprán, nefazodona, protriptilina, trimipramina y venlafaxina. Estos compuestos, incluyendo cualquiera de sus sales farmacéuticas, se pueden usar en las composiciones de la invención.

- 30 La amitriptilina es un IRSN que tiene la estructura



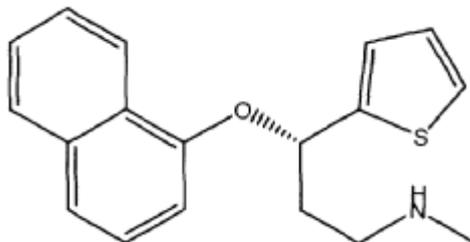
- 35 La sal clorhidrato de amitriptilina está comercializada en EE.UU. con el nombre comercial Elavil®. La amitriptilina se administra para tratar la depresión a una dosis oral para adultos de 50 - 150 mg cada 24 horas, en dosis divididas, comenzando con una dosis inicial de 25 mg de dos a cuatro veces al día.

- 40 La desipramina es un IRSN que tiene la estructura



- 45 La sal clorhidrato de desipramina está comercializada en EE.UU. con el nombre comercial Norpramin®. La desipramina se administra para tratar la depresión a una dosis de adultos de 100 - 200 mg/día, comenzando con una dosis inicial menor. La dosis se puede incrementar a 300 mg/día en caso necesario.

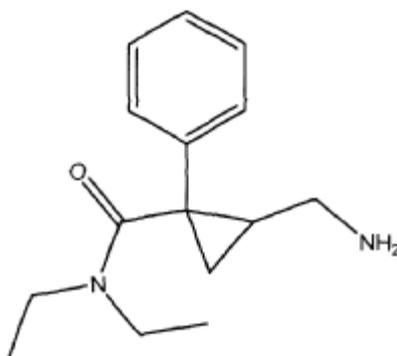
La duloxetina es un IRSN que tiene la estructura



5 La sal clorhidrato de duloxetina está comercializada en EE.UU. con el nombre comercial Cymbalta®. La duloxetina se administra para tratar la depresión a una dosis de adultos de 40 - 60 mg/día, administrados una vez al día o en una dosis dividida dos veces al día. Las dosis elevadas de 120 mg/día son seguras pero no se recomiendan. La duloxetina también se administra para tratar el dolor neuropático periférico por diabetes. Su fabricante (Eli Lilly & Co.) declara en la información de prescripción que acompaña al producto que dado que "la progresión de la neuropatía periférica diabética es muy variable y el tratamiento del dolor es empírico, la eficacia de la [duloxetina] debe evaluarse de forma individual". Por tanto, la información de prescripción no sugiere una dosis para tratar la neuropatía periférica diabética.

El milnaciprán es un IRSN que tiene la estructura

15

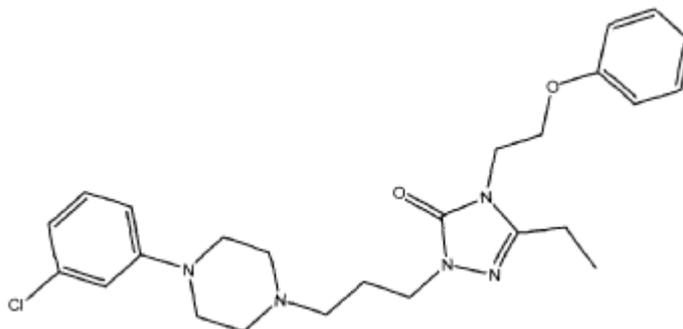


20

La sal clorhidrato de milnaciprán se comercializa fuera de EE.UU. con el nombre comercial Ixel. El milnaciprán se administra para tratar la depresión a una dosis de adultos de 100 mg/día, dividida en dos dosis diarias; la dosis inicial es de 50 mg una vez al día. La dosis para las otras indicaciones no se ha establecido bien hasta ahora. La duloxetina también se administra para tratar el dolor neuropático periférico por diabetes pero, como con la duloxetina, la dosis es específica del paciente.

La nefazodona es un IRSN que tiene la estructura

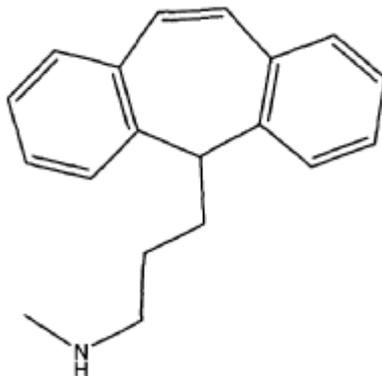
25



30

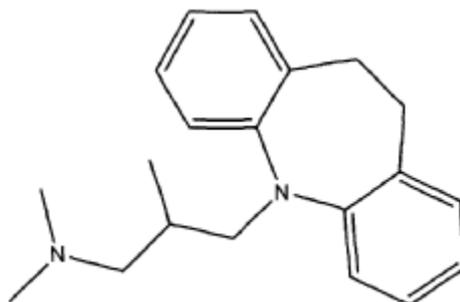
La sal clorhidrato de la nefazodona se comercializó en EE.UU. como Serzone®, pero ya no está en el Mercado por los problemas de insuficiencia hepática. La nefazodona se administró para tratar la depresión a una dosis de adultos de 100 - 600 mg/día, administradas en dosis divididas dos veces al día. La dosis inicial fue de 100 mg y se aumentó, en caso necesario, en incrementos de 100 mg.

La protriptilina es un IRSN que tiene la estructura

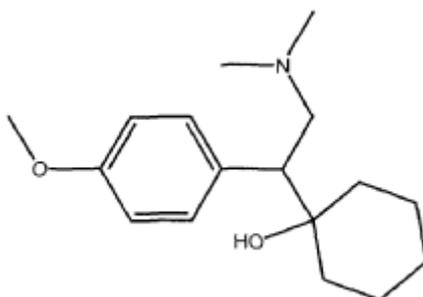


- 5 La sal clorhidrato de protriptilina está comercializada en EE.UU. con el nombre comercial Vivactil®. La protriptilina se administra para tratar la depresión a una dosis de adultos de 15 - 60 mg/día en dosis divididas.

La trimipramina es un IRSN que tiene la estructura



- 10 La trimipramina se administra para tratar la depresión a una dosis de adultos de 75 - 200 mg/día, administrados en dos o tres dosis divididas. La dosis inicial es de 25 - 100 mg/día y se aumenta en 25 mg/día.
- 15 La venlafaxina es un IRSN que tiene la estructura



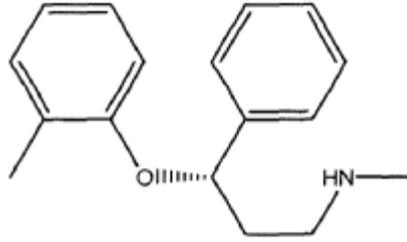
- 20 La sal clorhidrato de venlafaxina está comercializada en EE.UU. con el nombre comercial Effexor®. La venlafaxina se administra para tratar la depresión a una dosis de adultos de 75 mg/día, dividida en dos o tres dosis, y se toma con alimentos. En caso necesario, la dosis se puede aumentar hasta 375 mg/día en incrementos de 75 mg/día con un intervalo de al menos cuatro días entre incrementos, siempre que el fármaco sea bien tolerado.

Inhibidores de la recaptación de la norepinefrina

- 25 Los compuestos que inhiben la recaptación de la norepinefrina, denominados inhibidores de la recaptación de norepinefrina, o IRN, son bien conocidos. Incluyen atomoxetina, maprotilina, reboxetina y viloxazina. Estos compuestos, incluyendo cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden usar en las composiciones y procedimientos de la invención.

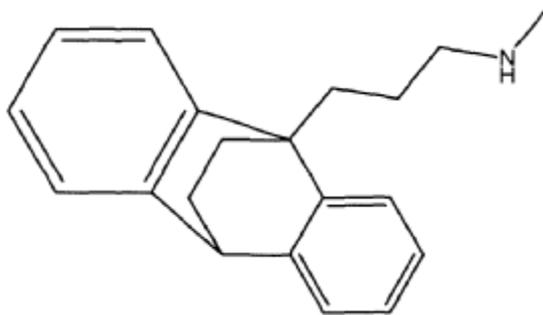
30

La atomoxetina es un IRN que tiene la estructura



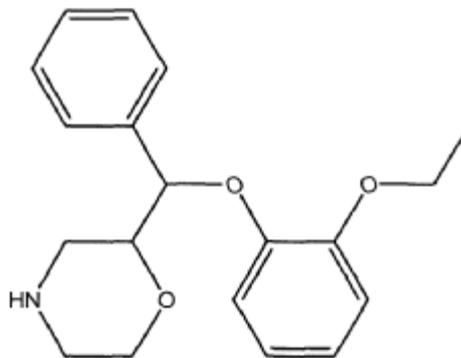
5 La sal clorhidrato de atomoxetina está comercializada en EE.UU. con el nombre comercial Strattera®. La atomoxetina se administra para tratar el trastorno de déficit de atención/hiperactividad a una dosis pediátrica de 0,5 - 1,4 mg/kg/día, dividida en una o dos dosis diarias, hasta un máximo de 100 mg. La dosis diaria inicial es de 0,5 mg/kg. La dosis para adultos es de 40 - 100 mg/día, dividida en una o dos dosis diarias.

10 La maprotilina es un IRN que tiene la estructura



15 La sal clorhidrato de maprotilina está comercializada en EE.UU. con el nombre comercial Ludiomil®. La maprotilina se administra para tratar la depresión a una dosis de adultos de 75 - 225 mg/día, dividida en dos o tres dosis. La dosis inicial es de 75 mg.

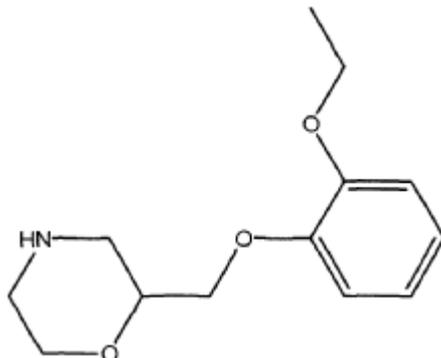
La reboxetina es un IRN que tiene la estructura



20 La sal clorhidrato de reboxetina se comercializa fuera de EE.UU. con el nombre comercial Edronax. La reboxetina se administra para tratar la depresión a una dosis de adultos de 8 - 10 mg/día dividida en dos dosis. La dosis inicial es de 8 mg/día.

25

La viloxazina es un IRN que tiene la estructura



- 5 La sal clorhidrato de viloxazina se comercializa fuera de EE.UU. con el nombre comercial Vivalan. La viloxazina se administra para tratar la depresión a una dosis de adultos de 150 mg/día.

Sales farmacéuticamente aceptables

- 10 Los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina se pueden usar como sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" es cualquier sal que conserva la actividad del compuesto parental y no imparte ningún efecto perjudicial o indeseado adicional al sujeto al que se administra y en el contexto en el que se administra en comparación con el compuesto parental. Una sal farmacéuticamente aceptable también se refiere a cualquier sal que se pueda formar *in vivo* como resultado de la administración de un ácido, otra sal o un profármaco que se convierte en un ácido o sal.

20 Las sales farmacéuticamente aceptables de grupos funcionales ácidos pueden proceder de bases orgánicas o inorgánicas. La sal puede comprender un ion mono o polivalente. De particular interés son los iones inorgánicos litio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales orgánicas pueden prepararse con aminas, en particular sales amónicas tales como mono, di y trialquilaminas o etanolaminas. Las sales también se pueden formar con cafeína, trometamina y moléculas similares. El ácido clorhídrico o algún otro ácido farmacéuticamente aceptable pueden formar una sal con un compuesto que incluye un grupo básico, tal como una amina o un anillo de piridina.

25 Los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina y los agonistas del receptor alfa-2B/2C de la invención pueden producirse de forma sintética o pueden producirse en el cuerpo tras la administración de un profármaco. Por tanto, el "inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina" y el "agonista del receptor alfa-2B/2C" abarcan los compuestos producidos mediante un procedimiento de fabricación y los compuestos formados *in vivo* únicamente cuando se administra otro fármaco.

Isómeros y racematos

35 Se puede usar en las composiciones y procedimientos de la invención un enantiómero, estereoisómero u otro isómero de los compuestos anteriores (cualquier IRSN o IRN). Por ejemplo, la duloxetina es el enantiómero S de N-metil-3-(naftalen-1-iloxi)-3-(tiofen-2-il)propan-1 -amina, pero también se puede usar el enantiómero R; la sertralina es el enantiómero 1S, 4S de 4-(3,4-diclorofenil)-N-metil-1 ,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina, pero se pueden usar otros enantiómeros, tales como el enantiómero 1S, 4R o el enantiómero 1R, 4R. También se puede usar en las composiciones y procedimientos de la invención una mezcla racémica o uno o ambos racematos, en cualquier proporción. Por ejemplo, el milnaciprán es una mezcla racémica, pero se puede usar uno o ambos racematos, en cualquier proporción.

Agonistas del receptor alfa-2B adrenérgico

45 Los agonistas de los receptores alfa-2B adrenérgicos son los compuestos que activan el subtipo alfa-2B de receptor adrenérgico. Un compuesto es un "agonista del receptor alfa-2B" si tiene una eficacia superior al 25% respecto a la brimonidina en el receptor alfa-2B adrenérgico. Para ser un agonista del receptor alfa-2B, un compuesto no tiene que ser selectivo del receptor alfa-2B adrenérgico: La expresión abarca agonistas que activan los subtipos alfa-2 del receptor adrenérgico aparte del subtipo alfa-2B del receptor y que activan los subtipos alfa-1 del receptor adrenérgico también; todos estos agonistas son "agonistas del receptor alfa-2B" siempre que tengan una eficacia superior al 25% con respecto a la brimonidina en el subtipo alfa-2B del receptor.

En las composiciones de la invención se usan agonistas del receptor alfa-2B que también son agonistas del receptor alfa-2C. Un compuesto es un "agonista del receptor alfa-2C" si tiene una eficacia superior al 25% respecto a la

brimonidina en el receptor alfa-2C adrenérgico. Dicho agonista también puede ser un agonista del receptor alfa-2B, un “agonista del receptor alfa-2B/2C”, si también tiene una eficacia superior al 25% respecto a la brimonidina en el subtipo alfa-2B del receptor. Obsérvese que un agonista puede activar el subtipo alfa-2C del receptor y no tener una eficacia del 25% respecto a la brimonidina en dicho subtipo; dichos agonistas todavía puede ser “agonistas del receptor alfa-2B” y no son “agonistas del receptor alfa-2B/2C” como se definen dichas expresiones en el presente documento.

En las composiciones de la invención se usan agonistas del receptor alfa-2B/2C que carecen de una actividad significativa en el subtipo alfa-2A de receptor. Un agonista carece de una actividad del receptor alfa-2A significativa si el agonista tiene menos del 40% de la eficacia de la brimonidina en el subtipo alfa-2A del receptor.

La eficacia, también conocida como actividad intrínseca, es una medida de la activación máxima del receptor alcanzada por un compuesto y se puede determinar usando cualquier ensayo aceptado de activación del receptor alfa-adrenérgico, tal como Selección de AMPc o receptores y Tecnología de Amplificación (RSAT). La eficacia se representa como una proporción o porcentaje del efecto máximo del fármaco y el efecto máximo de un agonista estándar para cada subtipo de receptor. La brimonidina, un agonista del receptor alfa-2B (tiene un 100% de la eficacia de la brimonidina en el receptor alfa-2B adrenérgico), se usa como agonista patrón para los receptores alfa-2B adrenérgicos.

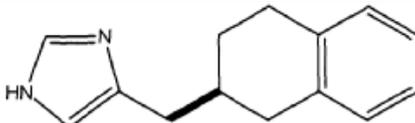
La actividad agonista se puede caracterizar usando cualquiera de diversos ensayos de rutina, incluyendo, por ejemplo, ensayos de Selección de receptores y Tecnología de Amplificación (RSAT) (Messier et al. Pharmacol. Toxicol. 76:308 - 11 (1995); ensayos de AMP cíclico (Shimizu et al., J. Neurochem. 16:1609 - 1619 (1969)); y ensayos de microfisiometría de citosensor (Neve et al., J. Biol. Chem. 267:25748 - 25753 (1992)). Dichos ensayos generalmente se realizan usando células que expresan de forma natural únicamente un único subtipo del receptor alfa-adrenérgico o usando células transfectadas que expresan un único subtipo del receptor alfa-adrenérgico recombinante. El receptor adrenérgico puede ser un receptor humano o un homólogo de un receptor humano que tiene una farmacología similar.

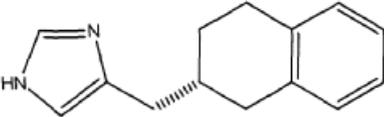
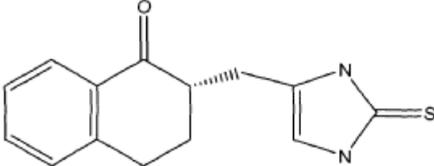
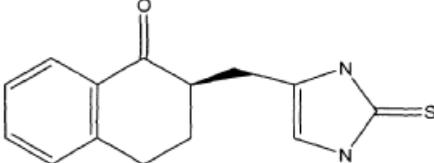
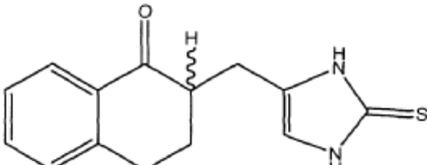
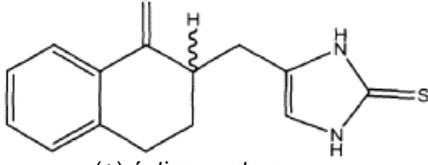
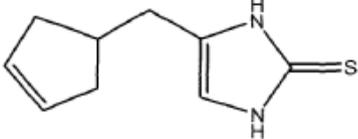
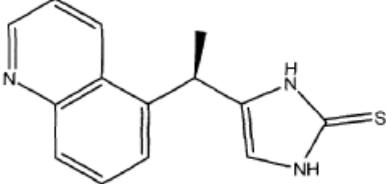
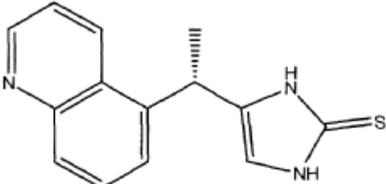
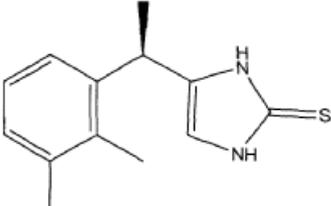
El ensayo de RSAT mide la pérdida mediada por receptor de la inhibición por contacto, lo que da como resultado una proliferación selectiva de las células que contienen el receptor en una población mixta de células confluentes. El incremento del número de células se evalúa con un gen marcador detectable adecuado, tal como beta-galactosidasa, si se desea, en un formato de ensayo de alto rendimiento o de ultraalto rendimiento. Los receptores que activan la proteína G, Gq, provocan la respuesta proliferativa. Los receptores alfa-adrenérgicos, que normalmente se acoplan con la Gi, activan la respuesta RSAT cuando se coexpresan con una proteína Gq híbrida que contiene un dominio de reconocimiento del receptor de Gi, denominado Gq/i5. Conklin et al., Nature 363:274 - 6 (1993)).

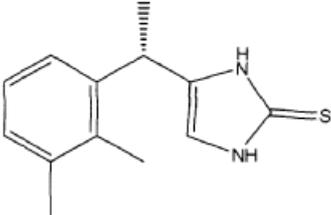
Como ejemplo, un ensayo de RSAT se puede realizar esencialmente del siguiente modo. Se siembran células NIH-3T3 a una densidad de 2×10^6 células en placas de 15 cm y se mantienen en medio Eagle modificado de Dulbecco suplementado con 10% de suero bovino. Un día después, las células se cotransfectan mediante precipitación en fosfato cálcico con plásmidos de expresión en mamíferos que codifican la p-SV-β-galactosidasa (5 - 10 μg), el receptor (1 - 2 μg) y la proteína G (1 - 2 μg). Para aumentar la eficiencia de la transfección también se puede incluir ADN portador, por ejemplo 40 μg de ADN de esperma de salmón. Al día siguiente se añade medio fresco; de uno a dos días después, las células se recogen y se congelan en 50 alícuotas de ensayo. Las células transfectadas se descongelan y a alícuotas de 100 μl del compuesto a analizar se añaden 100 μl de células, analizándose varias concentraciones por triplicado en, por ejemplo, placas de 96 pocillos. La incubación continúa durante 72 a 96 horas a 37°C. Después de lavar con solución salina tamponada con fosfato, la actividad de la β-galactosidasa se determina añadiendo 200 μl de sustrato cromogénico (O-nitrofenil-β-D-galactopiranosido/0,5% de NP-40 3,5 mM en solución salina tamponada con fosfato), incubando durante la noche a 30 °C y midiendo la densidad óptica a 420 nm. La absorbancia es una medida de la actividad enzimática, que depende del número de células y refleja la proliferación celular mediada por receptor. Se determina la CE₅₀ y el efecto máximo (es decir, la eficacia) de cada fármaco en cada receptor.

Los agonistas del receptor alfa-2B/2C que carecen de actividad significativa en el subtipo alfa-2A del receptor incluyen los compuestos que figuran a continuación en la Tabla 1:

Tabla 1- Agonistas del receptor alfa-2B/2C que carecen de actividad significativa en el subtipo alfa-2A del receptor

COMPUESTO	ESTRUCTURA
18	

COMPUESTO	ESTRUCTURA
19	
84	
85	
89	 <p data-bbox="799 1010 1023 1037">(-) ópticamente puro</p>
90	 <p data-bbox="799 1211 1023 1238">(+) ópticamente puro</p>
91	
95	
96	
97	

COMPUESTO	ESTRUCTURA
98	

Los agonistas del receptor alfa-2B y 2C que carecen de actividad significativa de receptor alfa-2A se conocen en la técnica. Información detallada sobre los agonistas alfa-2, incluyendo su estructura, síntesis y actividad se pueden encontrar en las patentes de EE.UU. N°

5 6.329.369, N° 6.534.542, N° 6.545.182, N° 6.787.517, N° 6.841.684, y N° 7.091.232; en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. N° 2003/0092766, N° 2004/0132824, N° 2004/0220402, N° 2005/0075366, y N° 2005/0267186; y en las solicitudes de patente de EE.UU. N° 11/172.229, N° 11/232.323, N° 11/232.341, N° 60/613.870, N° 60/695.650, N° 60/747.444, N° 60/884.718, N° 60/917.828, N° 60/911.422, N° 60/911.478, y N° 60/948.389, y los documentos US 2006/0069144 a1, WO 03/099289 A2 y WO 03/099795 A1.

10 Se puede usar en las composiciones de la invención cualquier sal, isómero y racemato farmacéuticamente aceptable (como dichos términos se definen en las secciones precedentes) del agonista del receptor alfa 2B/2C que carecen de actividad significativa en el subtipo alfa-2A del receptor especificado anteriormente.

15 **Composiciones farmacéuticas**

Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden uno o más inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina como se ha especificado anteriormente y uno o más agonistas del receptor alfa-2B/2C que carecen de actividad significativa en el subtipo del receptor alfa-2A como se ha especificado anteriormente.

20 Dosis

25 Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden formular de un modo tal que un paciente reciba una dosis de un inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina que normalmente es eficaz, cuando se administra por separado, para aliviar el dolor, y una dosis de un agonista del receptor alfa-2B que normalmente es eficaz cuando se administra por separado para aliviar el dolor. Pero las composiciones farmacéuticas de la invención también se pueden formular de un modo tal que las dosis de cada compuesto pueden ser las que son ineficaces o mínimamente eficaces cuando los compuestos se administran solos. Esto permite administrar a un paciente una formulación de la invención que sea tan eficaz como una dosis mayor de un inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina administrado solo pero con menor probabilidad de producir efectos secundarios. No obstante, esto no significa que las formulaciones de la invención comprendan inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina y agonistas del receptor alfa-2B en únicamente las dosis que, cuando se administran solas, son mínimamente eficaces: Un paciente con dolor intenso puede requerir una dosis elevada de cualquiera de los componentes de la formulación pero todavía es probable que experimente un mayor alivio del dolor (en comparación con el alivio que el paciente experimentaría cuando se le administró una dosis alta de cualquiera de los componentes de la invención por separado).

40 La dosis y la frecuencia precisas de la administración dependen de la gravedad y la naturaleza de la afección del paciente, del modo de administración, de la potencia y la farmacodinámica del compuesto concreto empleado y del juicio del médico encargado de la prescripción. La determinación de la dosis es una materia rutinaria que está bien dentro de la capacidad de un experto en la técnica. La dosis de los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina eficaz para tratar la depresión, tratada en las secciones anteriores, puede además usarse como guía.

45 Puede ser deseable administrar una dosis de cada compuesto que es ineficaz o mínimamente eficaz cuando los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina o agonistas del receptor alfa-2B se administran por separado. La determinación de dicha dosis es una materia de rutina. Típicas dosis de estas se indican a continuación:

50 **Tabla 2- Dosis de inhibidores de recaptación de serotonina-norepinefrina que generalmente son ineficaces o mínimamente eficaces cuando se administran por separado para aliviar el dolor en pacientes adultos**

COMPOSICIÓN	DOSIS INEFICACES O MÍNIMAMENTE EFICACES
Amitriptilina	< 50 - 150 mg/día
Desipramina	< 100 - 200 mg/día
Duloxetina	< 40 - 60 mg/día

COMPOSICIÓN	DOSIS INEFICADES O MÍNIMAMENTE EFICACES
Milnaciprán	< 100 mg/día
Nefazodona	< 100 - 600 mg/día
Protriptilina	< 15 - 60 mg/día
Trimipramina	< 75 - 200 mg/día
Venlafaxina	< 75 mg/día
Atomoxetina	< 40 - 100 mg/día
Maprotilina	< 75 - 225 mg/día
Reboxetina	< 8 - 10 mg/día
Viloxazina	< 150 mg/día

Excipientes y formas de dosificación

5 Los expertos en la técnica entenderán fácilmente que para administrar composiciones farmacéuticas de la invención, los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina y agonistas del receptor alfa-2B/2C que carecen de actividad específica en el subtipo alfa-2A del receptor como se ha especificado anteriormente se pueden mezclar con excipientes farmacéuticamente aceptables que son bien conocidos en la técnica.

10 Una composición farmacéutica que se va a administrar sistémicamente se pueden confeccionar como un polvo, píldora, comprimido o similar, o como una solución, emulsión, suspensión, aerosol, jarabe o elixir adecuados para administración oral o parenteral o inhalación.

15 Para las formas de dosificación sólidas o medicamentos, los vehículos sólidos no tóxicos incluyen, entre otros, calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, los polialquilenglicoles, talco, celulosa, glucosa, sacarosa y carbonato de magnesio. Las formas de dosificación sólidas pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse mediante técnicas que se conoce que retrasan la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y, de este modo, proporcionan una acción sostenida durante un periodo de tiempo largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse con la técnica descrita en las patentes de EE.UU. N° 4.256.108, 20 N° 4.166.452, y N° 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada. Las formas de dosificación líquidas farmacéuticamente administrables pueden, por ejemplo, comprender una solución o suspensión de uno o más de los compuestos útiles en el presente documento y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un vehículo, tales como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares, para formar una solución o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica a administrar también 25 puede contener cantidades minoritarias de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes de tamponamiento del pH y similares. Ejemplos típicos de dichos agentes auxiliares son acetato sódico, monolaurato de sorbitano, trietanolamina, acetato sódico, oleato de trietanolamina etc. Procedimientos reales de preparar dichas formas farmacéuticas son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en esta técnica, véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 30 16ª Edición, 1980. La composición de la formulación a administrar, en cualquier caso, contiene una cantidad de uno o más de los compuestos útiles actualmente en una cantidad eficaz para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

35 En general, la administración parenteral se caracteriza por inyección, bien subcutánea, intramuscular o intravenosa. Se pueden preparar inyectables en formas convencionales, bien como soluciones líquidas o suspensiones, formas sólidas adecuadas para disolución o suspensión en líquido antes de la inyección, o como emulsiones. Son excipientes adecuados, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, glicerol, etanol y similares. Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas inyectables a administrar también pueden contener cantidades minoritarias de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes de tamponamiento del pH y similares.

40 Compuestos y composiciones para usar en procedimientos de tratamiento

45 Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden usar para tratar el dolor crónico. "Tratar", como se usa en el presente documento, significa gestionar médicamente. Incluye la prevención del dolor y su alivio.

50 En general, el dolor se puede dividir en dos tipos: crónico y agudo. El dolor agudo tiene una duración relativamente corta y un inicio repentino. Un tipo de dolor agudo, por ejemplo, es el dolor cutáneo que se siente con lesiones en la piel u otros tejidos superficiales, tales como las causadas por un corte o quemadura. Los nociceptores cutáneos terminan justo debajo de la piel y, debido a la elevada concentración de terminaciones nerviosas, producen un dolor localizado y bien definido de corta duración.

El dolor crónico es un dolor distinto a un dolor agudo. Existen varios tipos de dolor crónico, pero dichos tipos de dolor más propensos al tratamiento con las composiciones y procedimientos de la invención incluyen dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor somático, dolor visceral y dolor referido.

5 *I. Dolor neuropático*

Las composiciones de la invención se pueden usar para tratar el dolor causado por, o, de otro modo, asociado con, cualquiera de las afecciones de dolor neuropático. "Dolor neuropático" significa estímulo sensorial anormal como consecuencia de lesión o malfunción del sistema nervioso periférico, el sistema nervioso central o ambos, que produce dolor.

A. Síntomas del dolor neuropático

Los síntomas del dolor neuropático pueden implicar un dolor espontáneo y persistente, así como alodinia, hiperalgesia o hiperpatía.

B. Causas del dolor neuropático

El dolor neuropático puede estar causado por cualquiera de los siguientes.

1. Una agresión traumática, tal como, por ejemplo, una lesión por compresión de nervio (p. ej., compresión nerviosa, distensión nerviosa, atrapamiento nervioso o una transección nerviosa incompleta); una lesión en la médula espinal (p. ej., una hemisección de la médula espinal); una amputación de una extremidad; una contusión; una inflamación (p. ej., una inflamación de la médula espinal); o un procedimiento quirúrgico.

2. Un episodio isquémico, incluyendo, por ejemplo, un ictus y ataque cardíaco.

3. Un agente infeccioso

4. La exposición a una toxina, incluyendo, por ejemplo, un fármaco, un alcohol, un metal pesado (p. ej., plomo, arsénico, mercurio), un agente industrial (p. ej., un disolvente, vapores de un pegamento) u óxido nítrico.

5. Una enfermedad, incluyendo, por ejemplo, un trastorno inflamatorio, un tumor neoplásico, un síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), enfermedad de Lyme, lepra, una enfermedad metabólica, una enfermedad neurodegenerativa, una estenosis espinal, una mononeuropatía, una polineuropatía y un trastorno nervioso periférico, tal como una neurona.

C. Tipos de dolor neuropático

1. Neuralgia

Una neuralgia es un dolor que se irradia a lo largo del curso de uno o más nervios específicos normalmente sin ningún cambio patológico demostrable en la estructura del nervio. Las causas de la neuralgia son variadas. La irritación química, la inflamación, traumatismos (incluida la cirugía), la compresión por estructuras cercanas (por ejemplo, tumores) e infecciones pueden conducir todos ellos a neuralgia. No obstante, en muchos casos, la causa es desconocida o inidentificable. La neuralgia es más frecuente en ancianos, pero se puede producir a cualquier edad. Una neuralgia incluye, sin limitaciones, una neuralgia del trigémino, una estenosis espinal, una neuralgia postherpética, una neuralgia postherpética, una neuralgia glossofaríngea, dolor asociado con trastornos de atrapamiento nervioso, una ciática y un dolor facial atípico.

La neuralgia es un trastorno doloroso de los nervios craneales. Dentro de la categoría de neuralgia se encuentran neuralgia del trigémino (NT), dolor facial atípico y neuralgia postherpética (causada por culebrillas o herpes). Los nervios afectados son responsables de la sensación del tacto, la temperatura y la presión en el área facial desde la mandíbula a la frente. Generalmente, el trastorno causa episodios cortos de dolor atroz, normalmente durante menos de dos minutos y solo en un lado de la cara. El dolor se puede describir de diversas formas, tales como "punzante", "agudo", "fulgurante", "urente" e incluso "pruriginoso". En la forma atípica de la NT, el dolor también puede presentarse como intenso o simplemente sordo y durar periodos prolongados. El dolor asociado con la NT se reconoce como uno de los dolores más atroces que se pueden experimentar.

Simplest estímulos tales como comer, hablar, lavar la cara o cualquier toque o sensación ligera puede desencadenar un ataque (incluso la sensación de una suave brisa). Los ataques se pueden producir en grupos o como un ataque aislado.

Los síntomas incluyen dolor agudo, punzante o constante, dolor urente localizado en cualquier lugar, normalmente en o cerca de la superficie del cuerpo, en la misma ubicación para cada episodio; dolor a lo largo del trayecto de un nervio específico; función alterada de la parte del cuerpo afectada debido al dolor o debilidad muscular debido a daño concomitante en los nervios motores; mayor sensibilidad de la piel o entumecimiento del área de la piel afectada (sensación similar a la de un anestésico local, tal como una inyección de novocaína); y cualquier tacto o presión se interpreta como dolor. El movimiento también puede ser doloroso.

La neuralgia del trigémino es la forma más habitual de neuralgia. Afecta al principal nervio sensorial de la cara, el nervio trigémino ("trigémino" significa literalmente "tres orígenes", en referencia a la división del nervio en 3 ramas). Esta afección implica ataques repentinos y cortos de dolor intenso en el lado de la cara, a lo largo del área irradiada por el nervio trigémino en dicho lado. Los ataques de dolor pueden ser lo bastante intensos como para producir una mueca facial, que clásicamente se denomina tic doloroso (*tic douloureux*). En ocasiones, la causa de la neuralgia del trigémino es un vaso sanguíneo o tumor pequeño que presiona el nervio. Los trastornos tales como esclerosis múltiple (una enfermedad inflamatoria que afecta al cerebro y la médula espinal), determinadas formas de artritis y diabetes (niveles elevados de azúcar en sangre) también pueden producir neuralgia del trigémino, pero no siempre se identifica una causa. En esta afección, determinados movimientos, como masticar, hablar, deglutir o tocar un área de la cara pueden desencadenar un espasmo de dolor atroz.

Una neuralgia relacionada pero poco común afecta al nervio glossofaríngeo, que proporciona una sensación en la garganta. Los síntomas de esta neuralgia son episodios cortos de tipo shock de dolor localizados en la garganta.

La neuralgia se puede producir tras infecciones tales como culebrillas, que están causadas por el virus de varicela-zóster, un tipo de virus herpes. Esta neuralgia produce un dolor urente constante después de que el exantema de la culebrilla ha cicatrizado. El dolor empeora con el movimiento o con el contacto con el área afectada. No todos los diagnosticados con la culebrilla van a experimentar neuralgia postherpética, que puede ser más dolorosa que la culebrilla. El dolor y la sensibilidad pueden durar meses o incluso años. Normalmente, el dolor está en forma de una sensibilidad intolerable a cualquier toque, pero especialmente a un ligero toque. La neuralgia postherpética no se restringe a la cara; se puede producir en cualquier lugar del cuerpo, pero normalmente se produce en la localización del exantema por culebrilla. La depresión no es infrecuente debido al dolor y el aislamiento social durante la enfermedad.

La neuralgia postherpética puede ser debilitante tiempo después de que los signos de la infección por herpes original han desaparecido. Otras enfermedades infecciosas que pueden producir neuralgia son sífilis y la enfermedad de Lyme.

La diabetes es otra causa habitual de la neuralgia. Este problema médico muy frecuente afecta a casi 1 de cada 20 americanos en la edad adulta. La diabetes daña las arterias pequeñas que irrigan los nervios, lo que tiene como resultado una malfunción de las fibras nerviosas y, en ocasiones, pérdida neural. La diabetes puede producir casi cualquier neuralgia, incluyendo neuralgia del trigémino, síndrome del túnel carpiano (dolor y entumecimiento de la mano y la muñeca), y meralgia parestésica (entumecimiento y dolor del muslo debido a los daños en el nervio cutáneo femoral lateral). El control estricto de los niveles de azúcar en sangre puede prevenir los daños nerviosos por diabetes y puede acelerar la recuperación en pacientes que no desarrollan neuralgia.

Otras afecciones médicas que se pueden asociar con neuralgias son insuficiencia renal crónica y porfiria, una enfermedad hereditaria en la que el cuerpo no se puede deshacer de determinadas sustancias producidas después de la degradación normal de la sangre en el cuerpo. Asimismo, determinados fármacos pueden causar este problema.

2. Desafereñación

La desafereñación indica una pérdida del estímulo sensorial de una porción del cuerpo y se puede deber a la interrupción de las fibras sensoriales periféricas o nervios del sistema nervioso central. Un síndrome de dolor por desafereñación incluye, sin limitaciones, una lesión cerebral o en la médula espinal, un dolor postictus, un dolor fantasma, una paraplejía, lesiones por avulsión del plexo braquial, radiculopatías lumbares.

3. Síndromes de dolor regional complejo (SDRC)

El SDRC es un síndrome de dolor crónico con dos formas. El SDRC 1 actualmente reemplaza a la expresión "síndrome de distrofia simpática refleja". Es un trastorno nervioso crónico que se produce con mayor frecuencia en las piernas o los brazos después de una lesión menor o mayor. El SDRC 1 se asocia con dolor intenso, cambios en las uñas, los huesos y la piel, y un incremento de la sensibilidad al tacto en la extremidad afectada. El SDRC 2 reemplaza al término causalgia y es la consecuencia de una lesión identificada en el nervio. Un SDRC incluye, sin limitaciones, un SDRC de tipo I (distrofia simpática refleja) y un SDRC de tipo II (causalgia),

4. Neuropatía.

Una neuropatía es un cambio funcional o patológico en un nervio y se caracteriza clínicamente por anomalías en neuronas sensoriales o motoras.

La neuropatía central es un cambio funcional o patológico en el sistema nervioso central.

La neuropatía periférica es un cambio funcional o patológico en uno o más nervios periféricos. Los nervios periféricos transmiten información desde el sistema nervioso central (cerebro y médula espinal) a los músculos y

- otros órganos y desde la piel, articulaciones y otros órganos de vuelta al cerebro. La neuropatía periférica se produce cuando estos nervios no transportan la información a y desde el cerebro y la médula espinal, dando lugar a dolor, pérdida de sensibilidad o incapacidad para controlar los músculos. En algunos casos, el fallo de los nervios que controlan los vasos sanguíneos, los intestinos y otros órganos da lugar a una presión arterial anormal, problemas de digestión y pérdida de otros procesos básicos del cuerpo. Entre los factores de riesgo de neuropatía se incluyen diabetes, alcoholismo intenso y exposición a determinadas sustancias químicas y fármacos. Algunas personas tienen una predisposición hereditaria a la neuropatía. La presión prolongada en un nervio es otro riesgo para desarrollar una lesión nerviosa. La lesión por presión puede causarse por una inmovilidad prolongada (tal como un procedimiento quirúrgico largo o una enfermedad prolongada) o compresión de un nervio por escayolas, férulas, dispositivos ortopédicos, muletas u otros aparatos. La polineuropatía implica un proceso extenso que normalmente afecta a ambos lados del cuerpo de igual forma. Los síntomas dependen de qué tipo de nervio está afectado. Los tres tipos principales de nervios son sensoriales, motores y autónomos. La neuropatía también puede afectar a una cualquiera o una combinación de estos tres tipos de nervios. Los síntomas también dependen de si la afección afecta a todo el cuerpo o solo a un nervio (como por una lesión). La causa de la polineuropatía inflamatoria crónica es una respuesta inmunitaria anormal. Los antígenos específicos, procesos inmunitarios y factores desencadenantes son variables y, en muchos casos, son desconocidos. Se puede producir en asociación con otras afecciones, tales como VIH, enfermedad intestinal inflamatoria, lupus eritematoso, hepatitis activa crónica y anomalías en las células sanguíneas.
- La neuropatía periférica puede implicar una función o cambio patológico en un solo nervio o grupo de nervios (mononeuropatía) o una función o cambio patológico que afecta a múltiples nervios (polineuropatía). La tabla 1, a continuación, enumera algunas causas de las neuropatías periféricas:

Tabla 1. Algunas causas de neuropatías periféricas

- Trastornos hereditarios
 Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth
 Ataxia de Friedreich
- Trastornos sistémicos o metabólicos
 Diabetes (neuropatía diabética)
 Deficiencias en la dieta (especialmente de la vitamina B-12)
 Uso excesivo de alcohol (neuropatía alcohólica)
 Uremia (por insuficiencia renal)
 Cáncer (incluyendo cáncer de huesos y otros tipos de cáncer)
- Afecciones infecciosas o inflamatorias
 SIDA
 Hepatitis
 Fiebre por garrapatas de Colorado
 Difteria
 Síndrome de Guillain-Barré
 Infección por VIH sin desarrollo de SIDA
 Lepra
 Enfermedad de Lyme
 Poliarteritis nodosa
 Artritis reumatoide
 Sarcoidosis
 Síndrome de Sjogren
 Sífilis
 Lupus eritematoso sistémico
 amiloide
- Exposición a compuestos tóxicos
 Aspiración de pegamento u otros compuestos tóxicos
 Óxido nítrico
 Agentes industriales, especialmente disolventes
 Metales pesados (plomo, arsénico, mercurio, etc.)
 Neuropatía secundaria a fármacos como nefropatía analgésica
 Rabdomiolisis
 Miositis macrofágica
- Neuropatía inducida por tratamiento antirretroviral altamente activo (HAART)
 Neuropatía inducida por quimioterapia
- Otras causas
 Isquemia (disminución de oxígeno/disminución del flujo sanguíneo)

Exposición prolongada a temperaturas frías

a. Polineuropatía

5 La polineuropatía es una neuropatía periférica que implica la pérdida de movimiento o sensibilidad en un área a causa de daños o destrucción de múltiples nervios periféricos. El dolor polineuropático incluye, sin limitaciones, síndrome posterior a poliomielitis, síndrome posmastectomía, neuropatía diabética, neuropatía alcohólica, amiloidosis, exposición a toxinas, SIDA, hipotiroidismo, uremia, deficiencias de vitaminas, dolor inducido por quimioterapia, tratamiento con 2',3'-didexocitidina (ddC), exposición al anticonvulsivo fenitoína, exposición a
10 antibióticos que incluyen cloranfenicol, nitrofurantoína y sulfonamidas, exposición a sedantes, incluyendo barbital y hexobarbital, síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Fabry o polineuropatía secundaria a cánceres, tales como mieloma múltiple.

b. Mononeuropatía

15 La mononeuropatía es una neuropatía periférica que implica pérdida de movimiento o sensibilidad en un área a causa de daños o destrucción de un único nervio periférico o un grupo de nervios. La mononeuropatía con mucha frecuencia está causada por daños en un área local como consecuencia de lesiones o traumatismos, aunque en ocasiones trastornos sistémicos pueden producir daños a nervios aislados (como con la mononeuritis múltiple). Las causas habituales son traumatismo directo, presión prolongada sobre el nervio y compresión del nervio por inflamación o lesión en las estructuras corporales cercanas. Los daños incluyen destrucción de la vaina de mielina (cobertura) del nervio o de parte de la célula nerviosa (el axón), Este daño ralentiza o evita la conducción de los impulsos a través del nervio. La mononeuropatía puede afectar a cualquier parte del cuerpo. El dolor
20 mononeuropático incluye, sin limitaciones, disfunción del nervio ciático, una disfunción del nervio perineal común, una disfunción del nervio radial, una disfunción del nervio cubital, una mononeuropatía craneal VI, una mononeuropatía craneal VII, una mononeuropatía craneal III (de tipo compresión), una mononeuropatía craneal III (tipo diabético), una disfunción del nervio axilar, un síndrome del túnel carpiano, una disfunción del nervio femoral, una disfunción del nervio tibial, una parálisis de Bell, un síndrome de la abertura torácica superior, un síndrome del túnel carpiano, parálisis del sexto nervio (nervio motor ocular externo).

c. Neuropatías periféricas generalizadas

Las neuropatías periféricas generalizadas son simétricas y normalmente se deben a varias enfermedades sistémicas y procesos de enfermedad que afectan al sistema nervioso periférica en su totalidad. Además se dividen en varias categorías:

i. Las axonopatías distales son el resultado de alguna desorganización metabólica o tóxica de neuronas. Se pueden deber a enfermedades metabólicas, tales como diabetes, insuficiencia renal, síndromes de deficiencia tales como malnutrición y alcoholismo, o los efectos de toxinas o fármacos. La axonopatía distal (también conocida como neuropatía degenerativa) es un tipo de neuropatía periférica que es el resultado de alguna desorganización metabólica o tóxica de las neuronas del sistema nervioso periférico (SNP). Es la respuesta más habitual de los nervios a alteraciones metabólicas o tóxicas y, como tal, puede deberse a enfermedades metabólicas tales como diabetes, insuficiencia renal, síndromes de deficiencia tales como malnutrición y alcoholismo, o los efectos de toxinas o fármacos. La causa más frecuente de la axonopatía distal es la diabetes y la axonopatía distal más frecuente es la neuropatía diabética.

ii. Las mielinopatías se deben a un ataque primario sobre la mielina que causan una insuficiencia aguda de la conducción de los impulsos. La causa más frecuente es la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (PDIA, también conocida como síndrome de Guillain-Barré), aunque otras causas incluyen el síndrome desmielinizante inflamatorio crónico (SDIC), trastornos metabólicos genéticos (p. ej., leucodistrofia) o toxinas. La mielinopatía se debe a la destrucción primaria de la mielina o de las células mielinizantes de Schwann, que deja el axón intacto pero produce una insuficiencia aguda de la conducción de los impulsos. La desmielinización ralentiza o bloquea por completo la conducción de los impulsos eléctricos a través del nervio. La causa más frecuente es la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (PDIA, mejor conocida como síndrome de Guillain-Barré), aunque otras causas
50 incluyen la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC), trastornos metabólicos genéticos (p. ej., leucodistrofia o enfermedad de Charcot-Marie-Tooth) o toxinas.

iii. Las neuronopatías son el resultado de la destrucción de las neuronas del sistema nervioso periférico (SNP). Pueden estar causadas por enfermedades de las neuronas motoras, neuronopatías sensoriales (p. ej., herpes zoster), toxinas o disfunción autónoma. Las neurotoxinas pueden causar neuronopatías, tal como el agente quimioterapéutico vincristina. La neuronopatía es una disfunción debida al daño de las neuronas del sistema nervioso periférico (SNP), que tiene como resultado una neuropatía periférica. Puede estar causada por enfermedades de las neuronas motoras, neuronopatías sensoriales (p. ej., herpes zoster), sustancias tóxicas o disfunción autónoma. Una persona con neuropatía puede presentarse en diferentes modos en función de la causa, del modo en el que afecta a las células nerviosas y del tipo de célula nerviosa más afectada.

iv. Las neuropatías por atrapamiento focal (p. ej., síndrome del túnel carpiano) representan una categoría adicional

de neuropatías periféricas generalizadas.

// Dolor inflamatorio

5 Las composiciones de la invención se pueden usar para tratar el dolor causado por, o, de otro modo, asociado con, cualquiera de las siguientes afecciones inflamatorias.

A. Trastorno artrítico

10 Los trastornos artríticos incluyen, por ejemplo, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis gótosa, esclerodermia, artrosis, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter (artritis reactiva), enfermedad de Still del adulto, artritis por infección viral, artritis por una infección bacteriana tales como, por ejemplo, artritis gonocócica y artritis bacteriana no gonocócica (artritis séptica), enfermedad de Lyme terciaria, artritis tuberculosa y artritis por una infección fúngica, tales como, por ejemplo, blastomicosis.

15 B. Enfermedades autoinmunitarias

Las enfermedades autoinmunitarias incluyen, por ejemplo, síndrome de Guillain-Barré, tiroiditis de Hashimoto, anemia perniciosa, enfermedad de Addison, diabetes de tipo I, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, síndrome de Sjogren, lupus eritematoso, esclerosis múltiple, miastenia gravis, síndrome de Reiter, enfermedad de Grave y artritis reumatoide.

20 C. Trastornos del tejido conjuntivo

25 Los trastornos del tejido conjuntivo incluyen, por ejemplo, espondiloartritis, dermatomiositis y síndrome de fibromialgia.

D. Lesión

30 La inflamación causada por lesiones, incluyendo, por ejemplo, una compresión, punción, distensión de un tejido o articulación, puede producir dolor inflamatorio crónico.

E. Infección

35 La inflamación causada por infección, incluyendo, por ejemplo, tuberculosis o queratitis intersticial, puede producir dolor inflamatorio crónico. La infección también puede producir enfermedades intestinales inflamatorias y síndromes del intestino irritable.

F. Neuritis

40 La neuritis es un proceso inflamatorio que afecta a un nervio o a un grupo de nervios. Los síntomas dependen de los nervios implicados, pero también pueden incluir dolor, parestesias, paresias o hiperestesia (entumecimiento).

Ejemplos incluyen:

45 a. Neuritis braquial

b. Neuropatía retrobulbar, un proceso inflamatorio que afecta a la parte del nervio óptico que se encuentra inmediatamente detrás del globo ocular.

50 c. Neuropatía óptica, un proceso inflamatorio que afecta al nervio óptico y causa una repentina reducción de la visión en el ojo afectado. La causa de la neuritis óptica es desconocida. La inflamación repentina del nervio óptico (el nervio que conecta el ojo con el cerebro) conduce a inflamación y destrucción de la vaina de mielina. La inflamación puede, en ocasiones, ser el resultado de una infección viral o puede deberse a enfermedades autoinmunitarias, tales como esclerosis múltiple. Los factores de riesgo están relacionados con las posibles causas.

55 d. La neuritis vestibular, una infección viral que causa un proceso inflamatorio que afecta al nervio vestibular.

G. Inflamación articular

60 La inflamación de las articulaciones, tal como la causada por bursitis o tendinitis, por ejemplo, puede producir dolor inflamatorio crónico.

/// Dolor por cefalea

65 Las composiciones de la invención se pueden usar para tratar el dolor causado por, o, de otro modo, asociado con, condiciones de cefaleas crónicas. Una cefalea (medicamento conocida como cefalgia) es una afección de dolor de cabeza leve a intenso; en ocasiones, el dolor en el cuello o la parte superior de la espalda también se puede

interpretar como una cefalea. Puede indicar una enfermedad sistémica o local subyacente o ser un trastorno en sí mismo.

IV. Dolor somático

5 Las composiciones de la invención se pueden usar para tratar el dolor causado por, o, de otro modo, asociado con, cualquiera de las siguientes afecciones de dolor somático. El dolor somático se origina en ligamentos, tendones, huesos, vasos sanguíneos e incluso en los propios nervios. Es detectado por los nociceptores somáticos. La escasez de receptores del dolor en estas zonas produce un dolor sordo mal localizado de mayor duración que el dolor cutáneo; ejemplos incluyen esguinces y rotura de huesos. Ejemplos adicionales incluyen los siguientes.

A. Tensión muscular excesiva

15 Una tensión muscular excesiva se puede deber a, por ejemplo, un esguince o una distensión.

B. Trastornos de movimientos repetitivos

Los trastornos del movimiento repetitivos pueden ser el resultado del uso excesivo de las manos, las muñecas, los codos, los hombros, el cuello, la espalda, las caderas, las rodillas, los pies, las piernas o los tobillos.

C. Trastornos musculares

20 Los trastornos musculares causantes de dolor somático incluyen, por ejemplo, polimiositis, dermatomiositis, lupus, fibromialgia, polimialgia reumática, miofascitis macrofágica y rabdomiolisis. El dolor muscular también puede ser secundario a trastornos neurológicos y neuromusculares, incluyendo, sin limitaciones, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, distonías, discinesias tardías, discinesias y distonías inducidas por fármacos, discinesias (paroxísticas), esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, mioclonía, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, coreoatetosis, espasticidad, enfermedad de Wilson, atrofia de múltiples sistemas (incluyendo el síndrome de Shy-Drager, degeneración nigro-estriatal y atrofia olivopontocerebelosa) y paraplejía espástica hereditaria (incluyendo, paraparesia espástica familiar, paraplejía espástica familiar, paraparesia espástica hereditaria, síndrome de Strumpell-Lorraine y enfermedad de Strumpell).

D. Mialgia

35 La mialgia es un dolor muscular y es un síntoma de muchas enfermedades y trastornos. La causa más frecuente de mialgia es una sobreutilización o distensión excesiva de un músculo o grupo de músculos. La mialgia sin antecedentes traumáticos a menudo se debe a infecciones virales. Las mialgias prolongadas pueden ser indicativas de una miopatía metabólica, algunas deficiencias nutricionales o síndrome de fatiga crónica.

E. Infección

40 La infección puede producir dolor somático. Ejemplos de dicha infección incluyen, por ejemplo, un absceso en el músculo, una triquinosis, gripe, enfermedad de Lyme, paludismo, fiebre manchada de las montañas rocosas, gripe aviar, resfriado común, neumonía adquirida en la comunidad, meningitis, viruela de los simios, síndrome respiratorio agudo grave, síndrome del shock tóxico, triquinosis, fiebre tifoidea e infección de las vías respiratorias altas.

F. Fármacos

50 Los fármacos pueden producir dolor somático. Dichos fármacos incluyen, por ejemplo, cocaína, estatinas para reducir los niveles de colesterol (tales como atorvastatina, simvastatina y lovastatina), e inhibidores de la ECA para disminuir la presión arterial (tales como enalapril y captopril).

G. Dolor nociceptivo prolongado, incluyendo, sin limitaciones, dolor por fractura ósea, estenosis espinal y dolor posquirúrgico

V. Dolor visceral

60 Las composiciones de la invención se pueden usar para tratar el dolor causado por, o, de otro modo, asociado con, cualquiera de las siguientes afecciones de dolor visceral. El dolor visceral procede de las vísceras, u órganos, del cuerpo. Los nociceptores viscerales se localizan dentro de los órganos del cuerpo y las cavidades internas. La incluso mayor escasez de nociceptores en estas áreas produce dolor que normalmente es más intenso y de mayor duración que el dolor somático. El dolor visceral es extremadamente difícil de localizar y varias lesiones en el tejido visceral exhiben dolor "referido", en el que la sensación se localiza en un área completamente no relacionada con el lugar de la lesión.

Ejemplos de dolor visceral incluyen los siguientes:

A. Dolor visceral funcional

- 5 El dolor visceral funcional incluye, por ejemplo, dolor abdominal funcional crónico (DAFC), dolor torácico no cardíaco (DTNC), dolor abdominal crónico, ardor de estómago funcional, dispepsia funcional, síndrome del intestino irritable, síndrome de la vejiga dolorosa, vulvodinia, síndrome de dolor pélvico.

B. Inflamación gastrointestinal crónica

- 10 La inflamación gastrointestinal crónica incluye, por ejemplo, gastritis, enfermedad intestinal inflamatoria, por ejemplo enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis microscópica, diverticulitis y gastroenteritis, isquemia intestinal, colecistitis, apendicitis, reflujo gastroesofágico, úlcera, nefrolitiasis, pancreatitis y hernia.

C. Dolor autoinmunitario

- 15 El dolor autoinmunitario incluye, por ejemplo, sarcoidosis y vasculitis.

D. Dolor visceral orgánico

- 20 El dolor visceral orgánico incluye, por ejemplo, dolor resultante de una lesión traumática, inflamatoria o degenerativa del intestino o producida por un tumor que ocupa una inervación sensorial.

E. Dolor visceral inducido por tratamiento

- 25 El dolor visceral inducido por tratamiento incluye, por ejemplo, un dolor producido por terapia de quimioterapia o un dolor producido por radioterapia.

VI. Dolor referido

- 30 Las composiciones de la invención se pueden usar para tratar el dolor causado por, o, de otro modo, asociado con, cualquiera de las siguientes afecciones de dolor referido.

35 El dolor referido surge por dolor localizado en un área separada del sitio de la estimulación dolorosa. A menudo, el dolor referido se produce cuando se comprime o daña un nervio en o cerca de su origen. En esta circunstancia, la sensación de dolor generalmente se sintió en el territorio al que sirve el nervio, incluso cuando el daño se origina en otros lugares. Un ejemplo frecuente se produce en la hernia discal intervertebral, en la que la raíz de un nervio que sale de la médula espinal es comprimida por el material discal adyacente. Aunque el dolor se puede producir por el propio disco dañado, el dolor también se sentirá en la región a la que sirve el nervio comprimido (por ejemplo, el muslo, la rodilla o el pie). El alivio de la presión sobre la raíz nerviosa puede mejorar el dolor referido, siempre que
40 no se produzcan daños nerviosos permanentes. La isquemia del miocardio (pérdida de flujo sanguíneo en una parte del tejido muscular cardíaco) es, posiblemente, el ejemplo mejor conocido de dolor referido; la sensación se puede producir en la parte superior de tórax como una sensación restringida o como un dolor en el hombro, brazo o incluso la mano izquierdos.

45 Se puede administrar a un paciente que necesite tratamiento una composición que comprende uno o más inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina y uno o más agonistas del receptor alfa-2B. Pero también se pueden administrar estos compuestos por separado, administrando uno inmediatamente después de otro o administrando uno en un intervalo de tiempo corto después del otro (p. ej., 5 - 15 minutos, o 15 - 30 minutos, o 30 minutos - 1 hora), o administrando uno dentro de un intervalo más prolongado después del otro (p. ej., 1 - 2 horas, 2
50 - 4 horas, 4 - 6 horas, 6 - 12 horas o 12 - 24 horas). También se puede administrar un compuesto con más frecuencia que otro, administrando, por ejemplo, un inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina una o más veces al día y un agonista del receptor alfa-2B dos o más veces al día (o viceversa).

Ejemplos

- 55 La invención se ilustra mediante el siguiente ejemplo. Este se proporciona solo como ilustración; son posibles muchas más realizaciones.

Amitriptilina y dos agonistas del receptor alfa-2B en el modelo de Chung

- 60 La amitriptilina se administró por vía intraperitoneal a ratas a una dosis mínima eficaz; es decir, el compuesto se administró a una dosis que, cuando se administró sola, es la mínima dosis requerida para aliviar el dolor (esta dosis se calculó hallando primero la dosis que produjo el efecto máximo del fármaco, es decir, la dosis que alivió completamente el dolor, y dividiendo dicha dosis por tres; el resultado es una dosis que es ligeramente inferior al
65 50% de la dosis requerida para producir el efecto máximo del fármaco). Las ratas recibieron inmediatamente después uno de dos agonistas del receptor alfa-2B, el compuesto nº 95 y el compuesto Nº 27, o no recibieron

5 compuesto adicional. El compuesto n° 95 y el compuesto n° 27 se administraron por vía intraperitoneal a dosis ineficaces, es decir, estos compuestos se administraron a dosis que, cuando se administran solas, no son eficaces en el alivio del dolor. La inversión del dolor se evaluó después usando el modelo de rata de Chung del dolor crónico. El modelo lo describen Kim y Chung, Pain, 150, en 355 - 363 (1992) y en la patente de EE.UU. N° 7.091 ,232, ambos documentos incorporados en el presente documento por referencia.

Los resultados de este experimento se muestran en la Tabla 2 que se expone a continuación.

10 **Tabla 2. Inhibidor de la recaptación solo frente al inhibidor de la recaptación y agonista del receptor alfa-2B**

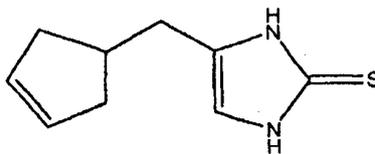
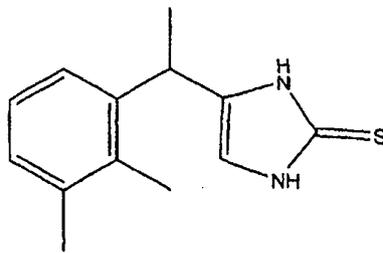
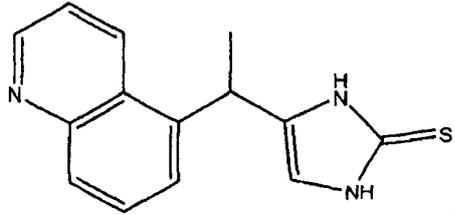
Ejemplo	Inhibidor de la recaptación	Agonista del receptor alfa-2B	Inversión del dolor
1	Amitriptilina 30 µg/kg	Ninguno	43 %
2	Amitriptilina 30 µg/kg	Compuesto n° 95, 1 µg/kg	80 %
3	Amitriptilina 30 µg/kg	Compuesto n° 27, 10 µg/kg	81 %

15 Cuando se administró solo, la dosis mínima eficaz de amitriptilina invirtió el dolor (alodinia) en un 43%. Cuando se administró con lo que es, por otro lado, una dosis ineficaz del compuesto n° 95 y el compuesto n1 27 (respectivamente), la inversión del dolor casi se duplicó, hasta el 80% con el compuesto n° 95 y el 81% con el compuesto n° 27.

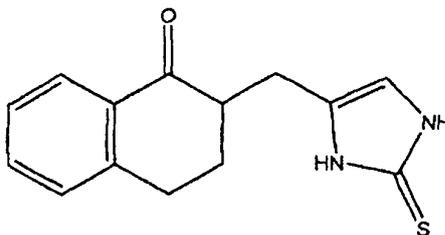
REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN) y un agonista del receptor alfa-2B, en la que el inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina se selecciona del grupo que consiste en amitriptilina, atomoxetina, desipramina, duloxetina, maprotilina, milnaciprán, nefazodona, protriptilina, trimipramina, reboxetina, venlafaxina y viloxazina, y el agonista del receptor alfa-2B es un agonista del receptor alfa-2B/2C que carece de actividad significativa en el subtipo alfa-2A del receptor, que comprende un compuesto que tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en

10



15



o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

5 2. Un IRSN y un agonista del receptor alfa-2B cada uno como se define en la reivindicación 1 para uso en el tratamiento del dolor crónico.

10 3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 o los compuestos para uso como se define en la reivindicación 2, en la que el inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina o agonista del receptor alfa-2B se produce de forma sintética.

15 4. Los compuestos para uso de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, en los que el inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina y el agonista del receptor alfa-2B se administran como una única formulación.

5. Los compuestos para uso de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, en los que una primera formulación que comprenden el inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina y una segunda formulación que comprende el agonista del receptor alfa-2B se administran al mismo tiempo.

20 6. Los compuestos para uso de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, en los que una primera formulación que comprende el inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina y una segunda formulación que comprende el agonista del receptor alfa-2B se administran a tiempos diferentes.

25 7. Los compuestos para uso de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, en los que una primera formulación que comprende el inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina se administra una vez al día y una segunda formulación que comprende el agonista del receptor alfa-2B se administra dos veces al día.

30 8. Los compuestos para uso de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, en los que una primera formulación que comprende el inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina se administra dos veces al día y una segunda formulación que comprende el agonista del receptor alfa-2B se administra una vez al día.

35 9. Los compuestos para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-8, en los que al menos uno del inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina y el agonista del receptor alfa-2B se administra a una dosis que sería ineficaz para aliviar el dolor cuando el inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina o el agonista del receptor alfa-2B se administran solos.