

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 825**

51 Int. Cl.:

A61K 38/08 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61K 38/33 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2008 E 08724030 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.12.2015 EP 2195006**

54 Título: **Uso de un análogo de bifalina como un agente farmacéutico analgésico**

30 Prioridad:

07.03.2007 PL 38192507

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.03.2016

73 Titular/es:

LIPKOWSKI, ANDRZEJ W. (20.0%)

ul. Symfonii 4, m47

02-786 Warszawa, PL;

CARR, DANIEL (20.0%);

MISICKA-KESIK, ALEKSANDRA (20.0%);

KOSSON, PIOTR (20.0%) y

KLINOWIECKA, ANNA (20.0%)

72 Inventor/es:

LIPKOWSKI, ANDRZEJ W.;

CARR, DANIEL;

MISICKA-KESIK, ALEKSANDRA;

KOSSON, PIOTR y

KLINOWIECKA, ANNA

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 564 825 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

Uso de un análogo de bifalina como un agente farmacéutico analgésico

5 El objeto de la presente invención es el uso de un péptido opioide, comúnmente llamado bifalina, representado en la figura 2, o análogos específicos del mismo, presentados en la figura 1, particularmente en un gotero o una inyección IV o un implante, en el tratamiento de dolor crónico fuerte provocado por la inflamación, incluyendo estados reumatoides, o por neuropatías relacionadas con la osteoporosis, o un traumatismo posaccidental o posquirúrgico así como tumores.

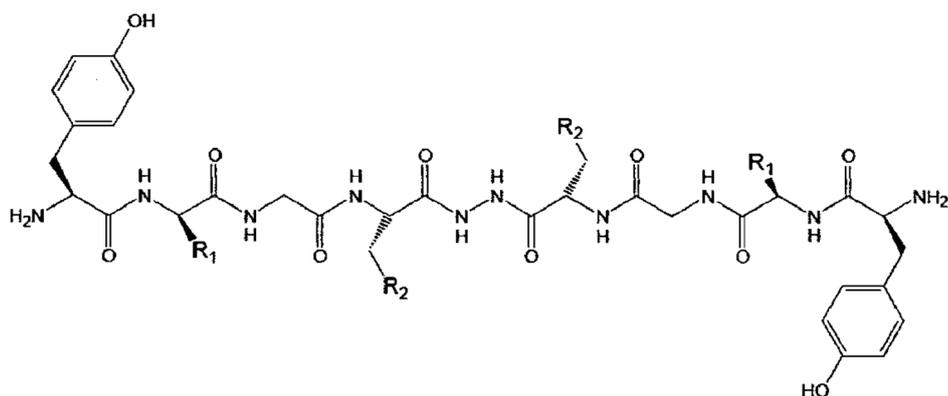
10 La señal de dolor inducida por un daño orgánico o una enfermedad se transmite al sistema nervioso central (SNC), donde induce la sensación de dolor. La magnitud del estímulo de dolor es regulada por receptores nociceptivos y antinociceptivos situados sobre membranas neuronales. Los péptidos opioides endógenos constituyen uno de los factores naturales que disminuyen la señal de dolor como resultado de la activación de receptores antinociceptivos. Estos receptores también son activados por la aplicación de fármacos opioides analgésicos, tales como morfina o fentanilo. Desgraciadamente, la administración de analgésicos no peptídicos provoca una serie de reacciones adversas, incluyendo tolerancia y dependencia. La aplicación de un análogo peptídico de péptidos opioides naturales, bifalina, hace posible disminuir la formación de tolerancia y dependencia. Desgraciadamente, la investigación ha mostrado que los péptidos opioides tienen una capacidad limitada para pasar a través de la barrera hematoencefálica. Según los datos de investigación en animales presentados en 1989 en the International Narcotic Research Conference 1989 y posteriormente descritos en el material posterior a la conferencia de B.S. Silbert, A.W. Lipkowski, D.B. Carr, S.K. Szyfelbein, P.F. Osgood, en "Peptides as potential nociceptive drugs.", en las pp. 485-488 de "Procc. Int. Narc. Res. Conf. '89", R. Quirion ed., publicado por Alan R. Liss Inc, Nueva York, 1990, la actividad del péptido opioide presentado en la Fig. 2 (comúnmente denominado bifalina) después de la administración intravenosa es equivalente a la de la morfina. Mientras tanto, D. Kosson, I. Maszczyńska Bonney, D.B. Carr, E. Mayzner-Zawadzka, A.W. Lipkowski describieron este fenómeno en el artículo titulado Antinociceptive properties of biphalin after intrathecal application in rats: a reevaluation in the Pharmacological Report. Vol. 57, pp. 545-549, 2005, en el que evitar la barrera hematoencefálica directamente a través del espacio subaracnoideo hace posible que la bifalina exhiba una actividad aproximadamente 1.000 veces la de morfina administrada del mismo modo. Esto significa que en individuos sanos la barrera hematoencefálica impide con éxito que la bifalina penetre en el SNC. La actividad intensiva de la bifalina administrada directamente en el SNC es la base de una invención que postula el uso de bifalina como un fármaco para la administración usando métodos de dosificación local modernos, según se describe en la solicitud de patente de 2002 P355470, presentada en la Oficina Polaca de Patentes por A.W. Lipkowski, D.B. Carr, I. Bonney, D. Kosson, A. Misicka-Kesik, titulada "Application of peptides with analgesic properties directly to the site of their predicted analgesic activity". Habitualmente, el dolor crónico está relacionado con un estado patológico de inflamación provocado por diversos factores, tales como reumatismo o gota o neurodegeneración posquirúrgica o postraumática o tumores. Uno de los efectos de tales cambios en el organismo es una alteración de la permeabilidad de las barreras biológicas, incluyendo las barreras que separan la sangre del SNC, generalmente denominadas la "barrera hematoencefálica". Estos cambios se analizaron en la revisión de W. Pan, titulada "Permeability of the blood-brain barrier to neurotropic peptides", en las pp. 1435-1442, en el libro titulado "Handbook of Biologically Active Peptides", A.J. Kastin Ed., Academic Press, Burlington, 2006.

40 El objetivo de la presente invención es producir un fármaco analgésico que se pudiera usar en pacientes que sufran dolor crónico, en dosis inferiores que las dosis de morfina correspondientes. Preferentemente, las dosis de tratamiento eficaces en pacientes enfermos no deben inducir efectos en pacientes sanos.

45 Durante la administración intravenosa de bifalina y análogos específicos de la misma en modelos animales, se apreció inesperadamente que los cambios en la enfermedad inducen un incremento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, según se evidencia por el incremento en la eficacia de un péptido administrado periféricamente.

50 Inesperadamente, se observó que el péptido opioide bifalina y algunos análogos seleccionados del mismo tienen un incremento de actividad durante la inflamación patológica. Debido a esto, estos péptidos son un ejemplo de un nuevo tipo de analgésico que, cuando se aplica periféricamente, actúa más fuertemente cuando su actividad es necesaria durante el dolor que acompaña a un estado patológico, lo que da como resultado una disminución de la eficacia de la barrera hematoencefálica, particularmente debido a inflamación.

Así, el objeto de la presente invención es el péptido con la fórmula:



donde R1 significa un residuo de aminoácido de D-alanina, D-serina, D-treonina, D-metionina, D-leucina, D-asparagina o D-glutamina, mientras que R2 significa un residuo de aminoácido de fenilalanina o triptófano

5 para el uso como un fármaco analgésico en el tratamiento, mediante administración periférica, de pacientes con una barrera hematoencefálica debilitada que se presenta durante estados patológicos acompañados por inflamación, en donde dicho fármaco se usa en una dosis subliminar, en donde dicha dosis subliminar es eficaz como analgésico en dichos pacientes enfermos y no induce el efecto en pacientes sanos y es inferior que 1 mg/kg.

Preferiblemente, el péptido para el uso según la invención se caracteriza por que se selecciona de entre:

- (Tyr-D-Ala-Gly-Phe-NH-)₂
- 10 (Tyr-D-Ser-Gly-Phe-NH-)₂
- (Tyr-D-Thr-Gly-Phe-NH-)₂
- (Tyr-D-Met-Gly-Phe-NH-)₂
- (Tyr-D-Asn-Gly-Phe-NH-)₂
- (Tyr-D-Leu-Gly-Phe-NH-)₂
- 15 (Tyr-D-Gln-Gly-Phe-NH-)₂
- (Tyr-D-Ala-Gly-Trp-NH-)₂
- (Tyr-D-Ser-Gly-Trp-NH-)₂
- (Tyr-D-Thr-Gly-Trp-NH-)₂
- (Tyr-D-Met-Gly-Trp-NH-)₂
- 20 (Tyr-D-Leu-Gly-Trp-NH-)₂
- (Tyr-D-Gln-Gly-Trp-NH-)₂ o
- (Tyr-D-Asn-Gly-Phe-NH-)₂.

Preferiblemente, el péptido para el uso según la invención se caracteriza por que el péptido usado es bifalina.

25 Preferiblemente, el péptido para el uso según la invención se caracteriza por que el fármaco producido se usa para combatir el dolor provocado por una de las siguientes enfermedades: tumores, inflamación reumatoide, gota, esclerosis múltiple, osteoporosis, traumatismo posoperatorio o posaccidental o cambios oncogénicos. Preferiblemente, el péptido para el uso según la invención se caracteriza por que el fármaco producido puede estar en la forma de: una solución o un implante subdérmico o intraperitoneal.

Preferiblemente, el péptido para el uso según la invención se caracteriza por que la producción de fármaco hace uso del péptido en la forma de un liofilizado estéril o una solución en una solución salina fisiológica.

Preferiblemente, el péptido para el uso según la invención se caracteriza por que la dosis subliminar en seres humanos es menor de 1 mg.

- 5 Preferiblemente, el péptido para el uso según la invención se caracteriza por que la dosis subliminar asciende a aproximadamente 500 µg/kg.

Preferiblemente, el péptido para el uso según la invención se caracteriza por que la dosis subliminar asciende a aproximadamente 100 µg/kg.

- 10 Preferiblemente, el péptido para el uso según la invención se caracteriza por que la dosis subliminar asciende a aproximadamente 50 µg/kg.

"Pacientes con una barrera hematoencefálica debilitada", para los propósitos de la presente invención, son pacientes que sufren estados patológicos, que se sabe que debilitan la barrera hematoencefálica, lo que significa un incremento en la permeabilidad de la barrera sangre-CNS. En particular, estos estados patológicos son todos los estados patológicos acompañados por inflamación. Se sabe comúnmente que la barrera hematoencefálica está debilitada en: estados reumatoides, gota, dolor neuropático e inducido por tumores. En una realización preferente de la presente invención, el dolor combatido puede estar inducido por un tumor, inflamación reumatoide, gota, esclerosis múltiple, osteoporosis, traumatismo posquirúrgico o posaccidental y cambios oncogénicos.

Una "dosis subliminar", para los propósitos de la presente invención, es una dosis que no muestra actividad analgésica en personas sanas, lo que significa personas en las que la barrera hematoencefálica no muestra un incremento de la permeabilidad. Debido a que la dosis subliminar será diferente para diferentes especies de mamíferos y pacientes en diversos estados patológicos, y también dependerá del método de administración a la corriente sanguínea, así se debe suponer caso por caso que la dosis subliminar es una dosis menor que la dosis eficaz inferior de morfina administrada idénticamente capaz de provocar un efecto analgésico en dicho paciente. En seres humanos, la dosis eficaz mínima habitualmente usada como una dosis analgésica inicial es 1 mg, según se encuentra en la bibliografía. Así, en realizaciones particulares de la presente invención, la dosis subliminar en seres humanos será una dosis menor de 1 mg, preferentemente menor de 0,1 mg, preferentemente menor de 0,01 mg y, de forma particularmente preferente, en pacientes con una considerable permeabilidad de la barrera hematoencefálica inducida por enfermedad, la dosis será menor de 10^{-3} mg.

El método de administración puede ser cualquier método de administración conocido usado para la morfina. En particular, se puede usar la administración intravenosa, particularmente como un gotero; administración intraperitoneal o subdérmica, preferentemente como un implante intraperitoneal subdérmico.

Además, la preparación administrada puede estar en la forma de diversas formulaciones. El péptido se puede administrar como la única sustancia activa, o puede ser un componente de una composición farmacéutica de múltiples fármacos usada en una terapia. En particular, el péptido usado según la presente invención puede estar en la forma de un liofilizado estéril, que se ha de disolver en una cierta cantidad de solución salina fisiológica antes de la administración. También se puede usar como una solución lista para usar.

La presente invención revela el uso del péptido opioide con la fórmula mostrada en la Figura 1 como un analgésico eficaz, preferentemente después de la administración periférica, durante estados patológicos que también dan como resultado un incremento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

40 Para ilustrar mejor la presente invención basándose en la actividad analgésica después de la administración periférica del péptido opioide conocido como bifalina durante la inflamación que induce cambios en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica-(CNS) incluyendo estados reumatoides, o dolor oncogénico o neuropático, los efectos se muestran en ejemplos de actividad en modelos de investigación del dolor en animales. Sin embargo, el alcance de la presente invención no se debe limitar a los ejemplos dados posteriormente.

45 Los resultados y las actividades similares se obtendrán para todos los péptidos seleccionados divulgados en la solicitud.

Ejemplos

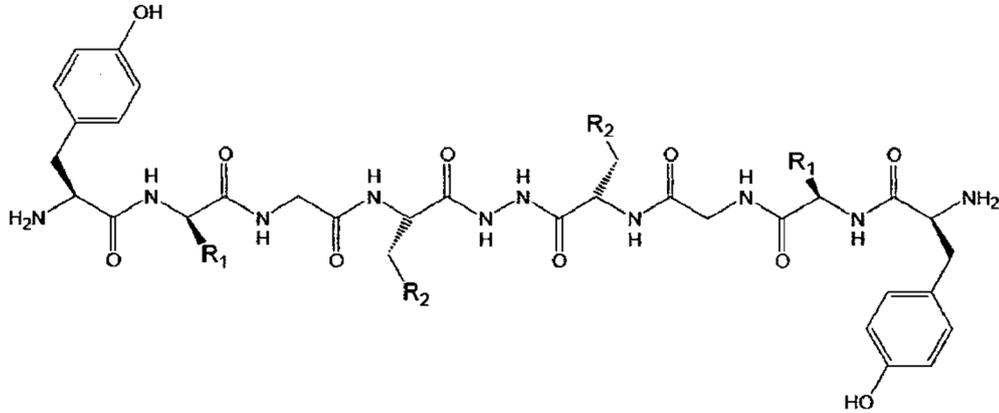
50 Ejemplo I. Se indujo inflamación en ratones a través de la administración de adyuvante de Freund en una extremidad. Después de dos días, se observó una inflamación progresiva. La actividad analgésica de la bifalina se observó después de una semana, durante el dolor agudo provocado por una inmersión de la cola en agua a una temperatura de 55°C. La administración intravenosa de bifalina en 50 µg/kg provocó una desaparición completa de la reacción dolorosa en ratones con inflamación. En el grupo de control, que carecía de inflamación, no se observó efecto para la misma dosis, administrada de forma idéntica.

5 Ejemplo II. En un modelo de metástasis tumoral en animales, se indujo inflamación a través de la inyección de un millón de células de cáncer ovárico humano en un miembro inferior. Después de dos días, se observó una inflamación progresiva inducida por la recepción del tumor. La actividad analgésica de la bifalina se observó después de dos semanas, durante el dolor agudo provocado por la inmersión de la cola en agua a una temperatura de 55°C. La administración intraperitoneal del péptido opioide bifalina en 100 µg/kg provocó una desaparición completa de la reacción dolorosa en ratones con inflamación. En el grupo de control, que carecía de la inflamación, un efecto analgésico similar necesitó el uso de una dosis de 1 mg/kg.

10 Ejemplo III. En un modelo de inflamación reumatoide en animales, una rata anestesiada fue inyectada con homogenados de *Mycobacterium butyricum* térmicamente desactivada suspendida en aceite de girasol en una relación en volumen de 1:1 en la articulación tarsiana. Después de dos semanas, se observó inflamación. El efecto analgésico sobre el dolor agudo se observó usando estimulación térmica de la cola. La bifalina administrada en 0,5 mg/kg bloqueó completamente los efectos dolorosos. En el grupo de control al que se administró la misma cantidad de bifalina, no se observaron efectos antinociceptivos.

REIVINDICACIONES

1. Péptido con la formula:



5 donde R1 significa un residuo de aminoácido de D-alanina, D-serina, D-treonina, D-metionina, D-leucina, D-asparagina o D-glutamina, mientras que R2 significa un residuo de aminoácido de fenilalanina o triptófano

para el uso como un fármaco analgésico en el tratamiento, mediante administración periférica, de pacientes con una barrera hematoencefálica debilitada que se presenta durante estados patológicos acompañados por inflamación, en donde dicho fármaco se usa en una dosis subliminar, en donde dicha dosis subliminar es eficaz como analgésico en dichos pacientes enfermos y no induce el efecto en pacientes sanos y es inferior que 1 mg/kg.

10 2. Péptido para el uso según la reivindicación 1, caracterizado por que se selecciona de entre:

(Tyr-D-Ala-Gly-Phe-NH-)₂

(Tyr-D-Ser-Gly-Phe-NH-)₂

(Tyr-D-Thr-Gly-Phe-NH-)₂

(Tyr-D-Met-Gly-Phe-NH-)₂

15 (Tyr-D-Asn-Gly-Phe-NH-)₂

(Tyr-D-Leu-Gly-Phe-NH-)₂

(Tyr-D-Gln-Gly-Phe-NH-)₂

(Tyr-D-Ala-Gly-Trp-NH-)₂

(Tyr-D-Ser-Gly-Trp-NH-)₂

20 (Tyr-D-Thr-Gly-Trp-NH-)₂

(Tyr-D-Met-Gly-Trp-NH-)₂

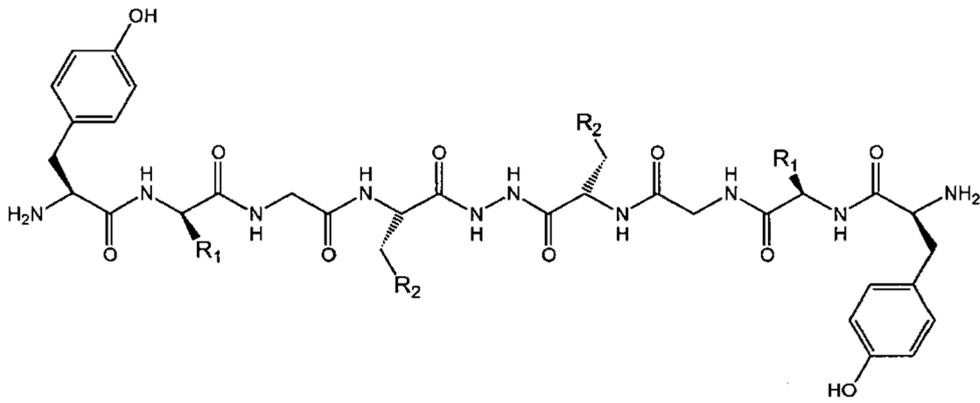
(Tyr-D-Leu-Gly-Trp-NH-)₂

(Tyr-D-Gln-Gly-Trp-NH-)₂ o

(Tyr-D-Asn-Gly-Phe-NH-)₂.

25 3. Péptido para el uso según la reivindicación 1, caracterizado por que el péptido usado es bifalina.

4. Péptido para el uso según una de las reivindicaciones 1-3, caracterizado por que el fármaco producido se usa para combatir el dolor provocado por una de las siguientes enfermedades: tumores, inflamación reumatoide, gota, esclerosis múltiple, osteoporosis, traumatismo posoperatorio o posaccidental o cambios oncogénicos.
- 5 5. Péptido para el uso según una de las reivindicaciones 1-4, caracterizado por que el fármaco producido puede estar en la forma de: una solución o un implante subdérmico o intraperitoneal.
6. Péptido para el uso según una de las reivindicaciones 1-5, caracterizado por que la producción de fármaco hace uso del péptido en la forma de un liofilizado estéril o una solución en una solución salina fisiológica.
7. Péptido para el uso según la reivindicación 1, caracterizado por que la dosis subliminar en seres humanos es menor de 1 mg.
- 10 8. Péptido para el uso según la reivindicación 1, caracterizado por que la dosis subliminar asciende a aproximadamente 500 µg/kg.
9. Péptido para el uso según la reivindicación 1, caracterizado por que la dosis subliminar asciende a aproximadamente 100 µg/kg.
- 15 10. Péptido para el uso según la reivindicación 1, caracterizado por que la dosis subliminar asciende a aproximadamente 50 µg/kg.



R₁ = D-Ala lub D-Ser lub D-Thr lub D-Met lub D-Leu lub D-Asn lub D-Gln

R₂ = Phe lub Trp

Fig. 1

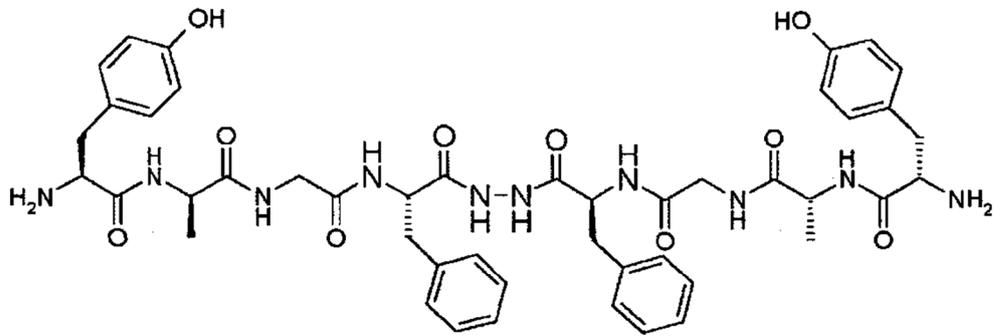


Fig. 2