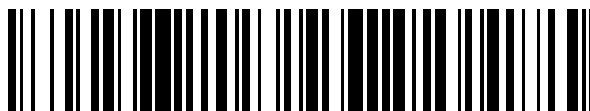


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 567 455**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/7076** (2006.01)

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 9/107** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.10.2009 E 09819575 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016 EP 2349285**

54 Título: **Nanoemulsiones que comprenden derivados de espicamicina para su uso en el tratamiento del dolor**

30 Prioridad:

**10.10.2008 US 104359 P**  
**29.05.2009 US 182138 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**22.04.2016**

73 Titular/es:

**DARA BIOSCIENCES, INC. (100.0%)**  
**8601 Six Forks Rd, Ste 160**  
**Raleigh, NC 27615, US**

72 Inventor/es:

**DIDSBURY, JOHN R.;**  
**INGOLD, KENNETH J.;**  
**JETT, LINDA GOFF;**  
**CHEN, ANDREW XIAN y**  
**CHEN, HAILIANG**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 567 455 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

Nanoemulsiones que comprenden derivados de espicamicina para su uso en el tratamiento del dolor

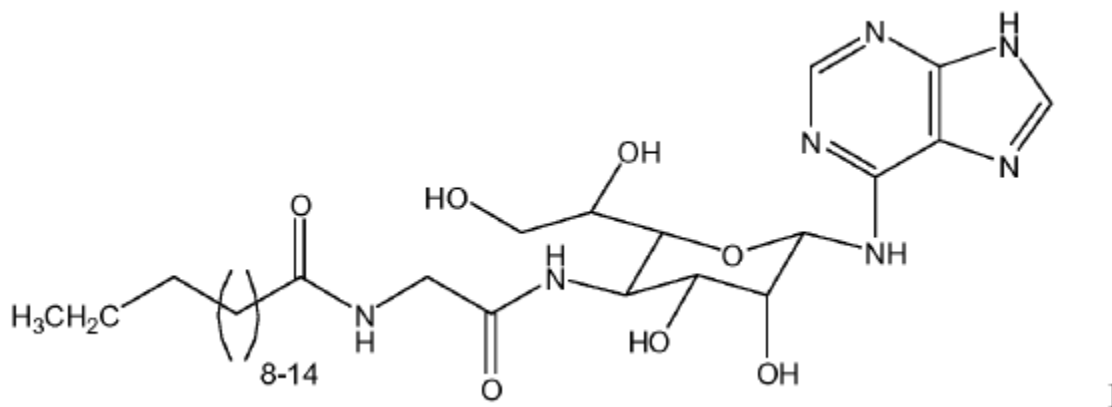
Campo de la invención

5 La presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas de derivados de espicamicina apropiados para el tratamiento o prevención del dolor.

Antecedentes de la invención

10 El dolor neuropático es un dolor crónico que resulta de daño a los nervios, se caracteriza por una hipersensibilidad anormal a estímulos inocuos, así como nocivos, y, a menudo persiste después del daño y la inflamación de los tejidos que inicialmente causó el dolor ha sanado. Once millones de pacientes en todo el mundo sufren de dolor neuropático (Olsen, WWMR, Inc. Consulting and Marketing Report (2002)). Clínicamente, el dolor neuropático es difícil de manejar, no responde a los tratamientos analgésicos estándar, y a menudo empeora con el tiempo (Arner et al., Acta Anaesthesiol. Scand. 29:32 (1985); Cherny et al., Neurology 44:857 (1994)).

15 La espicamicina es un antibiótico antitumoral producido por la bacteria *Streptomyces alansinicus* 879-MT<sub>3</sub> (Hayakawa et al. Agaric. Biol. Chef. 49:2685 (1985)). El compuesto de origen natural tiene la siguiente estructura general de Fórmula I, variando únicamente en la unidad estructural de ácido graso.



20 Los derivados de espicamicina sintéticos y su uso como agentes antitumorales se describen en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,461,036 y 5,631,238 de Otake et al. El uso de espicamicina o derivados de los mismos, incluyendo KRN5500, para reducir y/o prevenir el dolor se describe en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,905,069, 7,196,071, y 7,375,094 de Borsook et al. KRN5500 ha demostrado ser eficaz en modelos de dolor neuropático en rata (Abdi et al., Anesth. Analg. 91:955 (2000); Kobierski et al., Anesth. Analg. 97:174 2003).

La presente invención provee composiciones mejoradas para uso en el tratamiento o la prevención del dolor, por ejemplo, dolor neuropático utilizando derivados de espicamicina.

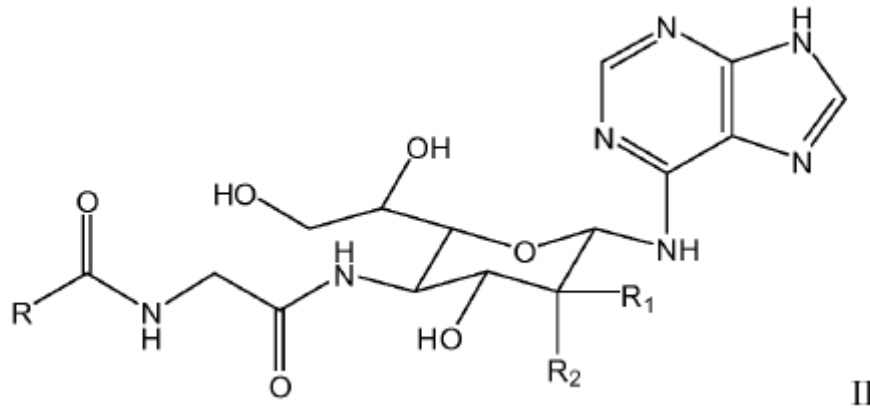
Resumen de la invención

25 La presente invención provee composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento y la prevención del dolor, por ejemplo,

dolor neuropático, en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto en necesidad de las mismas, ciertos derivados de espicamicina en forma de una nanoemulsión.

30 También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos que son derivados de la espicamicina.

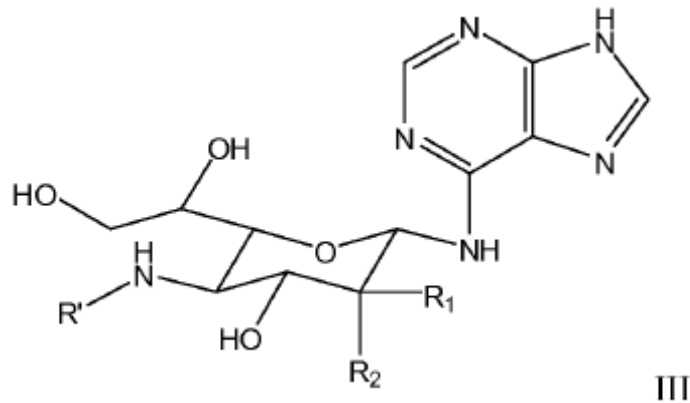
De acuerdo con lo anterior, como un aspecto, la invención provee composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento o la prevención del dolor, por ejemplo, dolor neuropático, en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una cantidad para la prevención o tratamiento eficaz, de un compuesto de Fórmula II:



en donde  $R_1$  y  $R_2$  son diferentes entre sí y representan H u OH, y R representa un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, o cicloalquilo sustituido o no sustituido;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable, o isómero óptico del mismo, en donde dicha composición farmacéutica es una nanoemulsión que comprende 10,11,12,13 o 14% en peso de una fase oleosa

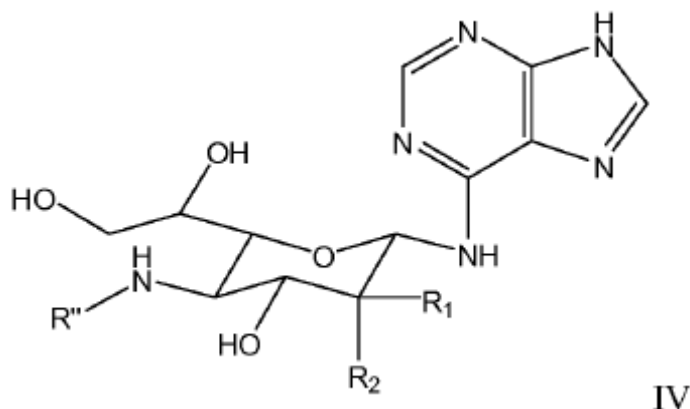
También se describen en este documento métodos para tratar o prevenir el dolor, por ejemplo, dolor neuropático, en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una cantidad eficaz para el tratamiento o prevención, de un compuesto de Fórmula III:



10 en donde  $R_1$  y  $R_2$  son diferentes entre sí y representan H u OH, y R' representa (1) un alquilo o alquenilo sustituido o no sustituido que tiene uno o dos átomos de carbono, o (2) H;

o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, o isómero óptico del mismo.

15 También se describen en este documento métodos para tratar o prevenir el dolor, por ejemplo, dolor neuropático, en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una cantidad para el tratamiento o prevención efectiva de un compuesto de Fórmula IV:



en donde  $R_1$  y  $R_2$  son diferentes entre sí y representan H u OH,

cada grupo  $R''$  puede ser independientemente un H o grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, o cicloalquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono sustituidos con 1 a 3  $R^3$  o  $R^4$  independientes;

5 cada  $R^3$  es heterociclilo o heteroarilo independientemente, o bien opcionalmente sustituido con 1-3  $R^5$  independientes;

cada  $R^4$  es independientemente halógeno, oxígeno, azufre,  $CF_3$ ,  $SR^6$ ,  $OR^6$ ,  $OC(O)R^6$ ,  $NR^6R^6$ ,  $NR^6R^7$ ,  $COOR^6$ ,  $C(O)R^6$ , o  $C(O)NR^6R^6$ ;

10 cada  $R^5$  es independientemente alquilo  $C_1-C_{10}$ ; halo; haloalquilo;  $SR^6$ ;  $OR^6$ ;  $NR^6R^6$ ;  $COOR^6$ ;  $NO_2$ ;  $CN$ ;  $C(O)R^6$ ;  $C(O)NR^6R^6$ ;  $OC(O)R^6$ ;  $S(O)_2R^6$ ;  $S(O)_2NR^6R^6$ ;  $NR^6C(O)NR^6R^6$ ;  $NR^6C(O)R^6$ ;  $NR^6(COOR^6)$ ;  $NR^6C(O)R^8$ ;  $NR^6S(O)_2NR^6R^6$ ;  $NR^6S(O)_2R^6$ ;  $NR^6S(O)_2R^8$ ; o alquilo  $C_1-C_{10}$  sustituido con  $R^4$  o  $R^8$ ;

cada  $R^6$  es independientemente H, alquilo  $C_1-C_{10}$ ; alquenilo  $C_2-C_{10}$ ; alquinilo  $C_2-C_{10}$ ; cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ ;  $R^8$ ; o alquilo  $C_1-C_{10}$  sustituido con  $R^8$ ;

cada  $R^7$  es independientemente  $COOR^9$ ,  $C(O)NR^9R^9$ ,  $S(O)_2R^9$ ; o  $S(O)_2NR^9R^9$ ;

cada  $R^8$  es independientemente arilo, heteroarilo, o heterociclico; y

15 cada  $R^9$  es independientemente H, alquilo  $C_1-C_{10}$ , arilo, heteroarilo, o heterociclico;

o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, o isómero óptico del mismo.

20 En una realización de la invención, la neuropatía se selecciona del grupo que consiste en neuropatía inducida por la quimioterapia, neuropatía relacionada con el cáncer, neuropatía periférica relacionada con el VIH, neuralgia post-herpética, neuropatía diabética, ciática, fibromialgia, síndrome de dolor de fatiga crónica, dolor por esclerosis múltiple, síndrome de dolor regional complejo tipo I, síndrome de dolor regional complejo tipo II, síndrome de dolor central, mononeuropatía traumática dolorosa, síndrome de dolor post quirúrgico, síndrome post mastectomía, síndrome post toracotomía, dolor fantasma, avulsión de raíz nerviosa, neuropatía después de la radiación, lesión del nervio por movimiento repetitivo, lesión por esfuerzo repetitivo, y neuropatía después de la lesión.

25 En otro aspecto de la invención, el compuesto de Fórmula II, se administra conjuntamente con un agente adicional, por ejemplo, un analgésico, anti-inflamatorio, quimioterapéutico, anti-emético, o compuestos agonistas del receptor activado por proliferador de peroxisoma (PPAR).

Como incluso otro aspecto, la invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable o un isómero óptico del mismo en un portador farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, en forma de una nanoemulsión u otra nanopartícula.

30 En un aspecto adicional, la invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable o un isómero óptico del mismo en una formulación que comprende una formulación de nanoemulsión que contiene,

7 % en peso de aceite de soja,

7 % en peso de MIGLYOL 812, 7 % en peso de lecitina de soja, 0.3 % en peso de oleato de sodio, y 62 % en peso de agua. Preferiblemente la nanoemulsión contiene 7 % en peso de aceite de soja, 7 % en peso de MIGLYOL 812, 7 % en peso de lecitina de soja, 0.3 % en peso de oleato de sodio, 0.006 % en peso de EDTA, 17 % en peso de sacarosa, y 62 % en peso de agua.

- 5 La presente invención se explica con mayor detalle en los dibujos del presente documento y la especificación se establece a continuación.

Descripción detallada de la invención

- 10 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto normal en el arte al que pertenece esta invención. La terminología utilizada en la descripción de la invención en este documento es con el propósito de describir realizaciones particulares de la invención.

Definiciones.

Tal como se utiliza en este documento, "un", "una", o "el" pueden significar uno o más de uno. Por ejemplo, "una" célula puede significar una única célula o una multiplicidad de células.

- 15 También como se utiliza en este documento, "y/o" se relaciona con y abarca cualquiera y todas las combinaciones posibles de uno o más de los elementos enumerados asociados, así como la falta de combinaciones cuando se interpretan de la alternativa ("o").

- 20 Por otra parte, el término "aproximadamente", tal como se utiliza en este documento cuando se hace referencia a un valor medible tal como una cantidad de un compuesto o agente de esta invención, dosis, tiempo, temperatura, y similares, pretende abarcar variaciones de  $\pm 20\%$ ,  $\pm 10\%$ ,  $\pm 5\%$ ,  $\pm 1\%$ ,  $\pm 0.5\%$ , o incluso  $\pm 0.1\%$  de la cantidad especificada.

- 25 El término "consiste esencialmente en" (y variantes gramaticales), como se aplica a las composiciones de esta invención, significa que la composición puede contener componentes adicionales siempre que los componentes adicionales no alteran materialmente la composición. El término "sustancialmente alterada", como se aplica a una composición, se refiere a un aumento o disminución en la eficacia terapéutica de la composición de al menos aproximadamente 20% o más en comparación con la eficacia de una composición que consiste en los componentes citados.

- 30 El término "cantidad para el tratamiento eficaz" o "cantidad eficaz", como se utiliza en este documento, se relaciona con aquella cantidad de una composición de esta invención que imparte un efecto de modulación, que, por ejemplo, puede ser un efecto beneficioso, a un sujeto aquejado de un trastorno, enfermedad o dolencia, incluyendo la mejora en la condición del sujeto (por ejemplo, en uno o más síntomas), retraso o reducción de la progresión de la condición, prevención o retraso de la aparición del trastorno, y/o cambio en los parámetros clínicos, enfermedad o dolencia, etc., como sería conocido en la técnica. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz o cantidad eficaz se puede referir a la cantidad de una composición, compuesto o agente que mejora una condición en un sujeto en al menos 5%, por ejemplo, al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, o al menos 100%.

- 40 "Tratar" o "que trata" o "tratamiento" se refiere a cualquier tipo de acción que imparte un efecto de modulación, que, por ejemplo, puede ser un efecto beneficioso, a un sujeto aquejado de un trastorno, enfermedad o dolencia, incluyendo mejora en la condición del sujeto (por ejemplo, en uno o más síntomas), retraso o reducción de la progresión de la condición, y/o cambio en los parámetros clínicos, enfermedad o dolencia, etc., como sería bien conocido en la técnica.

- 45 "Prevenir" o "que previene" o "prevención" se refieren a la prevención o retraso de la aparición del trastorno y/o una disminución en el nivel de dolor en un sujeto en relación con el nivel de dolor que se desarrollaría en ausencia de los métodos de la invención. La prevención puede ser completa, por ejemplo, la ausencia total de dolor en un sujeto. La prevención también puede ser parcial, de manera que la aparición de dolor en un sujeto es menor que la que se habría producido sin la presente invención.

- 50 Los métodos de evaluación de dolor o el alivio del dolor se conocen en la técnica (por ejemplo, la evaluación subjetiva del dolor por un paciente), y modelos estándar en animales de dolor están disponibles, tales como los modelos en rata Randall Selitto o Bennet Xie para el dolor; lesión del nervio espinal segmental producida experimentalmente o lesión crónica del nervio por constricción (véase, por ejemplo, Kim et al., Pain 50:355 (1992); Bennett et al., Pain 33:87 (1988) y la Publicación de la Patente de los Estados Unidos 2004/0038927); véase también, Abdi et al., Anesth. Analg. 91:955

(2000). Modelos del dolor neuropático también se describen en Zeltser et al., Pain 89:19 (2000); Seltzer et al., Pain 43:205 (1990); y Decosterd et al., Pain 87:149 (2000).

5 El término "dolor neuropático" se entiende en la técnica y abarca dolor que surge de lesión a o cambios patológicos en el sistema nervioso central y/o sistema nervioso periférico (revisado en Woolf, Acta Neurochir 58: 125 (1993)). Los pacientes con dolor neuropático por lo general presentan un conjunto característico de los trastornos sensoriales independientes de la causa, incluyendo un dolor de quemadura o escaldadura constante, una pérdida parcial de la sensibilidad, alodinia táctil o fría y/o hiperpatía a la estimulación repetida. El dolor neuropático se debe a una serie de diversas condiciones, de las cuales las más comunes son neuralgia del trigémino, neuralgia postoperatoria, neuropatía diabética dolorosa, y las distrofias reflejas simpáticas incluyendo causalgia, mononeuropatías, y lesión del nervio periférico. En general, el dolor neuropático tiende a ser resistente a los opioides y antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDS), mientras que el dolor nociceptivo suele responder bien a ambas de estas modalidades de tratamiento. Existen pocas alternativas no quirúrgicas para un paciente con un dolor incapacitante resistente a los fármacos opioides.

15 "Farmacéuticamente aceptable", como se utiliza en este documento, significa un material que no es biológicamente o de otro modo indeseable, esto es, el material se puede administrar a un individuo junto con las composiciones de esta invención, sin causar efectos biológicos nocivos sustanciales o interactuar de manera perjudicial con cualquiera de los otros componentes de la composición en donde está contenido. El material naturalmente sería seleccionado para minimizar cualquier degradación del ingrediente activo y para minimizar cualquier efecto secundario adverso en el sujeto, como sería conocido para un experto en el arte (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Science; 21st ed. 2005). Ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables para las composiciones de esta invención incluyen, pero no se limitan a, agua estéril libre de pirógenos y solución salina fisiológica estéril libre de pirógenos.

25 "Al mismo tiempo" significa lo suficientemente cercano en el tiempo para producir un efecto combinado (es decir, al mismo tiempo puede ser conjuntamente, o puede ser dos o más eventos que ocurren dentro de un corto período de tiempo antes o después de la otra). En algunas realizaciones, la administración de dos o más compuestos "conjuntamente" significa que los dos compuestos se administran lo suficientemente cerca en el tiempo que la presencia de uno altera los efectos biológicos del otro. Los dos compuestos se pueden administrar en la misma o diferentes formulaciones o secuencialmente. La administración simultánea se puede llevar a cabo mezclando los compuestos antes de la administración, o administrando los compuestos en dos formulaciones diferentes, por ejemplo, en el mismo punto en el tiempo, pero en diferentes sitios anatómicos o utilizando diferentes rutas de administración.

30 El término "alquilo" representa una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene de 1-24 átomos de carbono, por ejemplo, 1-12 átomos de carbono. Los ejemplos de grupo alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, y similares.

El término "alqueno" representa una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene de 1-24 átomos de carbono, por ejemplo, 1-12 átomos de carbono, y que contiene uno o más dobles enlaces, por ejemplo, 1, 2, 3, o 4 dobles enlaces.

35 El término "alquino" representa una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene de 1-24 átomos de carbono, por ejemplo, 1-12 átomos de carbono, y que contiene uno o más triples enlaces, por ejemplo, 1, 2, 3, o 4 triples enlaces.

40 El término cicloalquilo se refiere a unidades estructurales de hidrocarburo cíclico no aromático que contienen de 3-24 átomos de carbono, por ejemplo, 3-12 átomos de carbono. El grupo cicloalquilo puede contener uno o más dobles enlaces. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

Por "alquilo sustituido" se entiende un alquilo en el cual un átomo del alquilo está sustituido con, por ejemplo, un átomo de carbono, nitrógeno, azufre, oxígeno, silicio, o halógeno, o, alternativamente, un átomo de nitrógeno, azufre, oxígeno, o halógeno. El término abarca sustituyentes en los grupos alquilo, alqueno, alquino, y cicloalquilo.

45 Los ejemplos de sustituyentes que se pueden unir a cualquier átomo del grupo alquilo en un "alquilo sustituido" incluyen grupos ciclico, grupos heterociclico; grupos arilo, grupos heteroarilo, grupos amino, grupos amido, grupos nitro, grupos ciano, grupos azida, grupos hidroxilo, grupos alcoxi, grupos aciloxi, grupos tioalcoxi, grupos acilo tioalcoxi, grupos halógeno, grupos sulfonato, grupos sulfonamida, grupos éster, ácidos carboxílicos, oxígeno (por ejemplo, un grupo carbonilo), y azufre (por ejemplo, un grupo tiocarbonilo). Los sustituyentes también incluyen cualquier grupo funcional químico que imparte una mejor solubilidad en agua a la molécula (por ejemplo, ácido carboxílico, éster carboxílico, carboxamido, morfolino, piperazino, imidazolilo, tiomorfolino, o grupos tetrazolilo; tanto sustituidos como no sustituidos).

50 Los términos "halo" y "halógeno" se refieren a cualquier radical de flúor, cloro, bromo o yodo.

Los términos "anillo" y "sistema de anillos" se refieren a un anillo que comprende el número delineado de átomos, siendo dichos átomos de carbono o, cuando se indique, un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno o azufre. El anillo en sí, así como cualquiera de los sustituyentes en el mismo, pueden estar unidos a cualquier átomo lo que permite que se forme un compuesto estable.

5 El término "arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros, o tricíclico de 11-14 miembros en donde 0, 1, 2, o 3 átomos de cada anillo pueden ser sustituidos por un sustituyente. Ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo y similares.

10 El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 miembros que comprende 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico, o 1- 9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N, o S, en donde 0, 1, 2 o 3 átomos de cada anillo se pueden sustituir por un sustituyente. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridilo, furilo o furanilo, imidazolilo, bencimidazolilo, pirimidinilo, tiofenilo o tienilo, quinolinilo, indolilo, tiazolilo, y similares.

15 El término "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillo no aromático monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 miembros que comprende 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico, o 1- 9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N, o S, en donde 0, 1, 2 o 3 átomos de cada anillo se pueden sustituir por un sustituyente. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen piperizinilo, pirrolidinilo, dioxanilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, y similares.

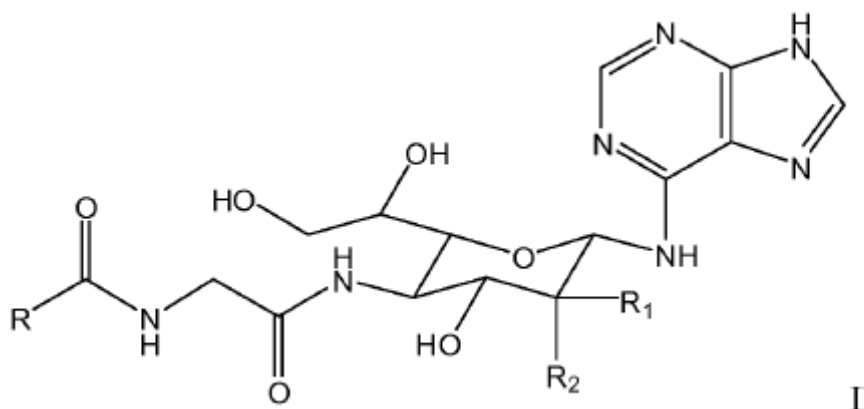
Los sustituyentes apropiados para grupos arilo, heteroarilo, y heterociclilo son los mismos que los sustituyentes para los grupos alquilo.

20 La presente invención provee composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento y/o prevención del dolor, por ejemplo, dolor neuropático, en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo ciertos compuestos que abarcan tanto los derivados de espicamicina como espicamicina y sales farmacéuticamente aceptables, e isómeros ópticos de los mismos. Numerosos derivados de espicamicina son conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,461,036, 5,631,238, 5,905,069, 7,196,071, y 7,375,094.

25 También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos que son derivados de la espicamicina. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas están formulados para causar menos efectos secundarios (por ejemplo, irritación gastrointestinal, náuseas, vómitos y/o diarrea) que las composiciones farmacéuticas de derivados de espicamicina conocidos en la técnica. Por ejemplo, se espera que la formulación descrita en el ejemplo 2 produzca un menor número de trastornos gastrointestinales. En otras realizaciones, los compuestos se administran en dosis que son más bajas que las utilizadas previamente en la técnica (por ejemplo, para el tratamiento de cáncer) aún son eficaces para tratar y/o prevenir el dolor.

30

De acuerdo con lo anterior, como un aspecto, la invención provee métodos para tratar o prevenir el dolor, por ejemplo, dolor neuropático, en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una cantidad para el tratamiento o prevención eficaz de un compuesto de Fórmula II:



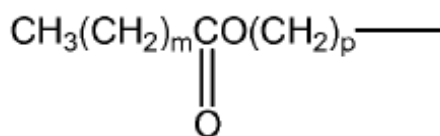
35

en donde  $R_1$  y  $R_2$  son diferentes entre sí y representan H u OH, y R representa un grupo alquilo, alqueno, alquino, o cicloalquilo sustituido o no sustituido;

o una sal farmacéuticamente aceptable, o isómero óptico del mismo.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula II, R se selecciona del grupo que consiste en:

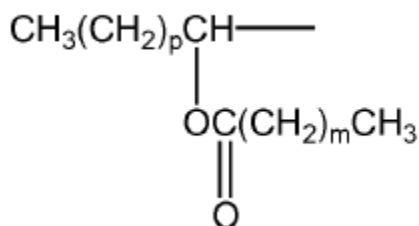
- (1) un alqueno lineal que tiene de 11-13 átomos de carbono;
- (2) un alquilo lineal, no sustituido que tiene de 11-13 átomos de carbono y sin enlaces dobles o triples;
- (3) un haloalquilo lineal que tiene de 10-15 átomos de carbono;
- 5 (4)  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})-$  o  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{n-1}\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ , en donde n representa un número entero desde 9-13;
- (5) un alquilo que tiene de 10-15 átomos de carbono sustituido con un grupo azida o un grupo ciano;
- (6) un grupo alquilo lineal que tiene de 10-13 átomos de carbono sustituido con un grupo fenoxi o un grupo fenoxi sustituido con halógeno;
- (7)



10

en donde m representa un número entero desde 0-2 y p representa un número entero desde 9-14;

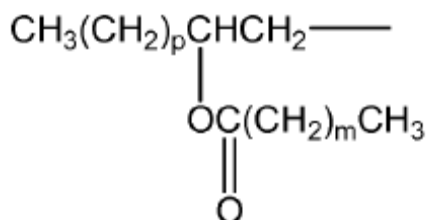
(8)



en donde m representa un número entero desde 0-2 y p representa un número entero desde 8-13;

15

(9)



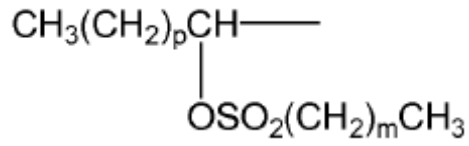
en donde m representa un número entero desde 0-2 y p representa un número entero desde 10-15;

(10)  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{O}(\text{CH}_2)_p-$ , en donde m representa un número entero desde 0-3 y p representa un número entero desde 9-14;

20

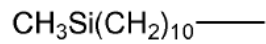
(11)



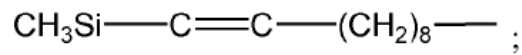


en donde m representa un número entero desde 0-3 y p representa un número entero desde 10-15;

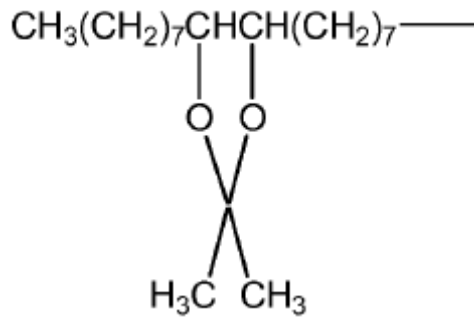
(12)



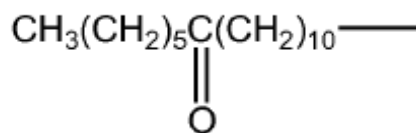
5 o



(13)

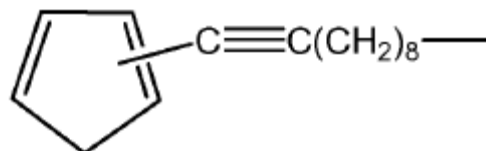


(14)



10

(15)



y

(16) un alcadienilo lineal que tiene de 11-13 átomos de carbono.

15 En otras realizaciones del compuesto de Fórmula II, R se selecciona del grupo que consiste en:

(1) un alquenilo lineal que tiene de 11-13 átomos de carbono;

(2) un alquilo lineal, no sustituido que tiene de 11-13 átomos de carbono y sin enlaces dobles o triples; y

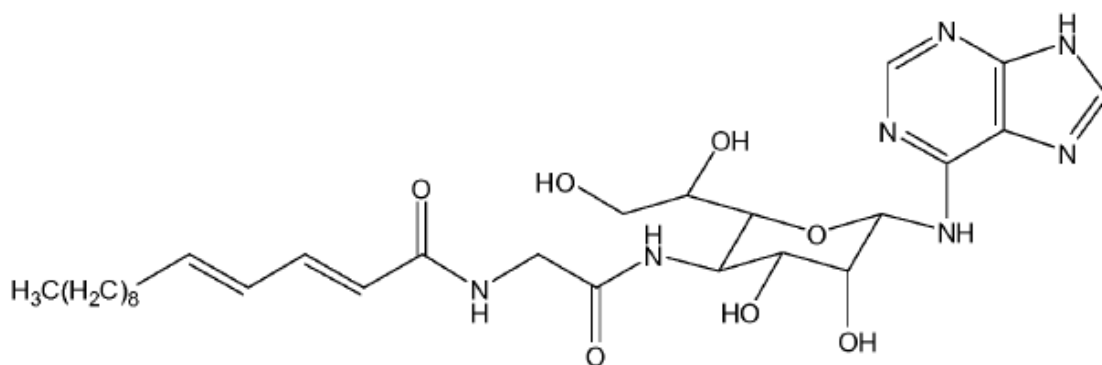
(3)  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})-$  o  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ , en donde n representa un número entero de 9-13.

En otras realizaciones del compuesto de Fórmula II, R es un alcadienilo que tiene 11, 12, o 13 átomos de carbono.

En ciertas realizaciones del compuesto de fórmula II,  $R_1$  es H y  $R_2$  es OH.

5 En otras realizaciones,  $R_1$  es H y  $R_2$  es OH. En incluso otras realizaciones,  $R_1$  y  $R_2$  son ambos H o ambos OH.

En una realización, el compuesto de fórmula II es 6-[4-desoxi-4-[(2E,4E)-tetradecadienoilglicil]amino-L-glicero- $\beta$ -L-manoheptopiranosil]amino-9H-purina (KRN5500), que tiene la estructura mostrada a continuación:



o una sal farmacéuticamente aceptable, o isómero óptico del mismo.

10 Se han sintetizado diversos derivados de espicamicina que corresponden a la Fórmula II, que varían en los grupos  $R_1$ ,  $R_2$ , y R específicos (véase, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,461,036, 5,631,238, y 5,905,069 y la Publicación de la Patente de los Estados Unidos No. 2004/0038927 A1). Los compuestos de ejemplo incluyen los siguientes

compuestos, así como las sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, e isómeros ópticos de los mismos:

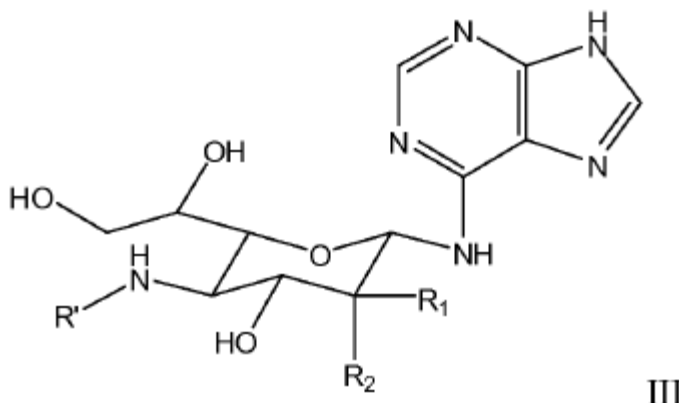
- 15 6-[4'-N-(N'-tridecanoilglicil)espicaminil-amino]purina (SPM 9),  
 6-[4'-N-(N'-tetradecanoilglicil)espicaminil-amino]purina (SPM 10),  
 6-[4'-N-(N'-10-metilundecanoilglicil)espicaminil-amino]purina (SPK 9),  
 6-[4'-N-(N'-11-metildodecanoilglicil)espicaminil-amino]purina (SPK 251),  
 6-[4'-N-(N'-12-metiltridecanoilglicil)espicaminil-amino]purina (SPK 136),  
 20 6-[4'-N-(N'-11-dodecenoilglicil)espicaminil-amino]purina (SPK 44),  
 6-[4'-N-(N'-12-tridecenoilglicil)espicaminil-amino]purina (SPK 142),  
 6-[4'-N-(N'-cis-9-tetradecenoilglicil)espicaminil-amino]purina (SPK 231),  
 6-[4'-N-(N'-cis-9-hexadecenoilglicil)espicaminil-amino]purina (SPK 148),  
 6-[4'-N-(N'-trans-2-dodecenoilglicil)espicaminil-amino]purina (SPK 86),  
 25 6-[4'-N-(N'-trans-2-tetradecenoilglicil)espicaminil-amino]purina (SPK 156),  
 6-[4'-N-(N'-trans-2-hexadecenoilglicil)espicaminil-amino]purina (SPK 188),  
 6-[4'-N-(N'-trans,trans-2,4-dodecadienoil-glicil)espicaminil-amino]purina (SPK 282),  
 6-[4'-N-(N'-trans,trans-2,4-tridecadienoil-glicil) espicaminil-amino]purina (SPK 281),

- 6-[4'-N-(N'-trans,trans-2,4-tetradecadienoilglicil) espicaminil-amino]purina (SPK 241),  
 6-[4'-N-(N'-11-bromoundecanoilglicil)espicaminil-amino]purina (SPK 64),  
 6-[4'-N-(N'-12-bromododecanoilglicil)espicaminil-amino]purina (SPK 152),  
 6-[4'-N-(N'-13-bromotridecanoilglicil)espicaminil-amino]purina (SPK 276),  
 5 6-[4'-N-(N'-14-bromotetradecanoilglicil)espicaminil-amino]purina (SPK 273),  
 6-[4'-N-(N'-12-clorododecanoilglicil)espicaminil-amino]purina (SPK 132),  
 6-[4'-N-(N'-13-clorotridecanoilglicil)espicaminil-amino) purina (SPK 278),  
 6-[4'-N-(N'-14-clortetradecanoilglicil)espicaminil-amino]purina (SPK 280),  
 6-[4'-N-(N'-14-fluorotetradecanoilglicil)espicaminil-amino]purina (SPK 279),  
 10 6-[4'-N-(N'-15-fluoropentadecanoilglicil)espicaminil-amino]purina (SPK 247),  
 6-[4'-N-(N'-16-fluorohexadecanoilglicil)espicaminil-amino]purina (SPK 157),  
 6-[4'-N-(N'-11-yodoundecanoilglicil)espicaminil-amino]purina (SPK 165),  
 6-[4'-N-(N'-2-clorohexadecanoilglicil)espicaminil-amino]purina (SPK 135),  
 6-[4'-N-(N'-2-fluorododecanoilglicil)espicaminil-amino]purina (SPK 159),  
 15 6-[4'-N-(N'-2-fluorohexadecanoilglicil)espicaminil-amino]purina (SPK 233),  
 6-[4'-N-(N'-2,2-difluorotetradecanoilglicil)-espicaminil-amino]purina (SPK 182),  
 6-[4'-N-(N'-2-hidroxihexadecanoilglicil)espicaminil-amino]purina (SPK 112),  
 6-[4'-N-(N'-(S)-2-hidroxihexadecanoilglicil)-espicaminil-amino]purina (SPK 271),  
 6-[4'-N-(N'-(R)-3-hidroxitetradecanoilglicil)-espicaminil-amino]purina (SPK 270),  
 20 6-[4'-N-(N'-(S)-3-hidroxitetradecanoilglicil)-espicaminil-amino]purina (SPK 274),  
 6-[4'-N-(N'-3-hidroxihexadecanoilglicil)-espicaminil-amino]purina (SPK 115),  
 6-[4'-N-(N'-16-cianohexadecanoilglicil)-espicaminil-amino]purina (SPK 177),  
 6-[4'-N-(N'-11- fenoxiundecanoilglicil)-espicaminil-amino]purina (SPK 422),  
 6-[4'-N-(N'-12-fenoxidodecanoilglicil)-espicaminil-amino]purina (SPK 249),  
 25 6-[4'-N-(N'-(R)-2-acetoxihexadecanoilglicil)-espicaminil-amino]purina (SPK 198),  
 6-[4'-N-(N'-3-acetoxihexadecanoilglicil)-espicaminil-amino]purina (SPK 189),  
 6-[4'-N-(N'-12-butanosulfoniloxidodecanoilglicil)-espicaminil-amino]purina (SPK 232),  
 6-[4'-N-[N'-11-(2'-tienil)-10-undecinoilglicil]-espicaminil-amino]purina (SPK 262),  
 6-[4'-N-[N'-11-(3'-tienil)-10-undecinoilglicil]-espicaminil-amino]purina (SPK 263), y  
 30 6-[4'-N-[N'-11-(3'-futil)-10-undecinoilglicil]-espicaminil-amino]purina (SPK 266).

Los compuestos de Fórmula II se pueden sintetizar utilizando métodos conocidos en el arte, por ejemplo, como se revela en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,631,238, 5,461,036, y 5,905,069.

También se describen, pero no se reivindican los métodos para tratar o prevenir el dolor, por ejemplo,

dolor neuropático, en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una cantidad para el tratamiento o prevención eficaz de un compuesto de Fórmula III:



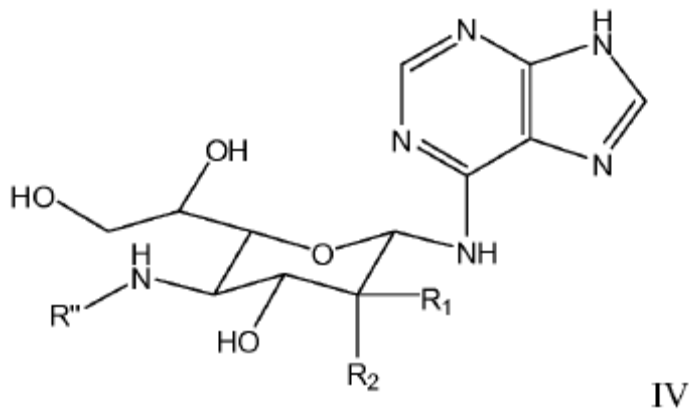
5 en donde  $R_1$  y  $R_2$  son diferentes entre sí y representan H u OH, y  $R'$  representa (1) un alquilo sustituido o no sustituido o alquenoilo que tiene uno o dos átomos de carbono, o (2) H;

o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, o isómero óptico del mismo.

En un ejemplo del compuesto de Fórmula III,  $R'$  es un alquilo sustituido. En otra realización,  $R'$  tiene dos átomos de carbono. En un ejemplo adicional  $R'$  comprende un enlace peptídico. En otro ejemplo  $R'$  comprende un grupo amino, por ejemplo, un grupo amino primario. En un ejemplo  $R'$  es  $-\text{COCH}_2\text{NH}_2$ .

10 En un ejemplo del compuesto de fórmula III,  $R_1$  es H y  $R_2$  es OH (el compuesto conocido como de 4'-N-glicil espicamicina amino nucleósido (SAN-Gly)). En otro ejemplo  $R'$  es H,  $R_1$  es H y  $R_2$  es OH (el compuesto conocido como SAN). Véase, por ejemplo, Kamishohara et al., *Oncology Res.* 6:383 (1994).

15 También se describen, pero no se reivindican los métodos para tratar o prevenir el dolor, por ejemplo, dolor neuropático, en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una cantidad para el tratamiento o prevención eficaz de un compuesto de Fórmula IV:



en donde  $R_1$  y  $R_2$  son diferentes entre sí y representan H u OH,

cada grupo  $R''$  es independientemente H o un grupo alquilo, alquenoilo, alquinoilo, o cicloalquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono sustituidos con 1-3  $R^3$  o  $R^4$  independientes;

20 cada  $R^3$  es independientemente heterociclilo o heteroarilo, o bien opcionalmente sustituido con 1-3  $R^5$  independientes;

cada  $R^4$  es independientemente halógeno, oxígeno, azufre,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{SR}^6$ ,  $\text{OR}^6$ ,  $\text{OC(O)R}^6$ ,  $\text{NR}^6\text{R}^6$ ,  $\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{COOR}^6$ ,  $\text{C(O)R}^6$ , o  $\text{C(O)NR}^6\text{R}^6$ ;

cada R<sup>5</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>; alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>; alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>; cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>; halo; haloalquilo; SR<sup>6</sup>; OR<sup>6</sup>; NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>; COOR<sup>6</sup>; NO<sub>2</sub>; CN; C(O)R<sup>6</sup>; C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>; OC(O)R<sup>6</sup>; S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>; S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>; NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>; NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>6</sup>; NR<sup>6</sup>(COOR<sup>6</sup>); NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>8</sup>; NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>; NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>; NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>; o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>; alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>; alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>; o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con R<sup>4</sup> o R<sup>8</sup>;

5 cada R<sup>6</sup> es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>; alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>; alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>; cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>; R<sup>8</sup>; o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>; alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>; alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>; o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con R<sup>8</sup>;

cada R<sup>7</sup> es independientemente COOR<sup>9</sup>, C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>; o S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>;

cada R<sup>8</sup> es independientemente arilo, heteroarilo, o heterociclilo; y

10 cada R<sub>9</sub> es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo, heteroarilo, o heterociclilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, o isómero óptico del mismo.

15 En un ejemplo del compuesto de fórmula IV, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son diferentes entre sí y representan H u OH, y R" representan (1) un alquilo sustituido o no sustituido o alquenilo que tiene uno o dos átomos de carbono, o (2) H. En otro ejemplo cada grupo R" puede ser independientemente un H o un grupo alquilo o alquenilo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono sustituidos con 1-3 R<sup>9</sup> o R<sup>4</sup> independientes.

20 Los compuestos de Fórmula III y IV se pueden preparar utilizando métodos conocidos en el arte. Por ejemplo, estrategias de síntesis general se describen en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,461,036, 5,631,238, 5,905,069, 7,196,071, y 7,375,094. Estas estrategias se pueden adaptar para unir cualquier grupo R' o R" que contiene uno o dos carbonos en un grupo de azúcar, como se muestra en la Fórmula III y IV. Una estrategia de semi-síntesis específica para la preparación de SAN y SAN-Gly se describe en Kamishohara et al., J. Antibiotics 46:1439 (1993); Kamishohara et al., Oecology Res. 6:383 (1994); y las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,461,036 y 5,631,238.

25 Los compuestos de esta invención incluyen todas las formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Ejemplos de tales sales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables y bases. Ejemplos de sales de ácidos apropiados incluyen, sin limitación, acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, butirato, citrato, fumarato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, hidroxinaftoato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato. Otros ácidos, tales como oxálico, aunque no en sí mismos farmacéuticamente aceptables, se pueden emplear en la preparación de sales útiles como intermedios para obtener los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

30 Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen, sin limitación, sales de metal alcalino (por ejemplo, sodio, potasio), metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio y calcio), amonio y N-(alquilo)<sub>4</sub><sup>+</sup>.

Los compuestos de las fórmulas en este documento incluyen los que tienen la cuaternización de cualquier grupo básico que contiene nitrógeno en el mismo.

35 La discusión en este documento es, por simplicidad, siempre sin hacer referencia a estereoisomería. Los expertos en el arte apreciarán que los compuestos de Fórmula I, II, III, y IV pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto se presentan como racematos y mezclas racémicas, isómeros ópticos individuales, diastereómeros individuales y mezclas diastereoméricas. Todas estas formas isoméricas de estos compuestos se incluyen expresamente en la presente invención.

40 De manera similar, los compuestos de la invención que contienen un doble enlace pueden existir en forma de isómeros geométricos, que se pueden separar y recuperar fácilmente mediante procedimientos convencionales. Dichas formas isoméricas están incluidas en el alcance de esta invención.

45 En un aspecto de la invención, los derivados de espicamicina se usan para tratar o prevenir el dolor en un sujeto. El dolor puede ser debido a una neuropatía, por ejemplo, el dolor neuropático. La neuropatía puede ser cualquier forma de neuropatía. En algunas realizaciones, la neuropatía se selecciona del grupo que consiste en neuropatía inducida por quimioterapia, neuropatía relacionada con el cáncer, neuropatía periférica relacionada con el VIH, neuralgia post-herpética, neuropatía diabética, ciática, fibromialgia, síndrome de dolor de fatiga crónico, dolor de esclerosis múltiple, síndrome de dolor regional complejo tipo I, síndrome de dolor regional complejo tipo II, síndrome de dolor central, mononeuropatía traumática dolorosa, síndrome de dolor post quirúrgico, síndrome post mastectomía, síndrome post toracotomía, dolor fantasma, avulsión de raíz nerviosa, neuropatía post radiación, lesión del nervio por movimiento

repetitivo, lesión por esfuerzo repetitivo, y neuropatía después de la lesión. En una realización, el dolor que se va a tratar o previene incluye dolor nociceptivo. En otra realización, el dolor que se va a tratar o previene excluye el dolor nociceptivo.

5 En una realización de la invención, el derivado de espicamicina se administra al sujeto según sea necesario para tratar o prevenir el dolor. El derivado de espicamicina se puede administrar de forma continua o intermitente. En una realización, el derivado de espicamicina se administra al sujeto más de una vez al día o una vez cada 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7 días. En otra realización, el derivado de espicamicina se administra al sujeto no más de una vez a la semana, por ejemplo, no más de una vez cada dos semanas, una vez al mes, una vez cada dos meses, una vez cada tres meses, una vez cada cuatro meses, una vez cada cinco meses, una vez cada seis meses, o más. En una realización adicional, el derivado de  
10 espicamicina se administra utilizando dos o más diferentes horarios, por ejemplo, con más frecuencia inicialmente (por ejemplo, para construir hasta un cierto nivel, por ejemplo, una vez al día o más) y luego con menos frecuencia (por ejemplo, una vez a la semana o menos). El derivado de espicamicina puede ser administrado 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 12 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, o más antes de la aparición del dolor (por ejemplo, antes de un evento que tiene probabilidad de inducir dolor). El compuesto se puede administrar 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 12 horas, 1 día, 2 días, 3  
15 días, 4 días, 5 días, 6 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas o más después de la aparición de dolor o un evento probable para inducir dolor. En otras realizaciones, el derivado de espicamicina puede ser administrada por cualquier régimen de administración discontinua. En un ejemplo, el compuesto se puede administrar no más de una vez cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, cada seis días, cada siete días, cada ocho días, cada nueve días, o cada diez días, o más. La administración puede continuar durante uno, dos, tres, o cuatro semanas o uno, dos, o tres meses, o más. Opcionalmente, después de un período de descanso, el compuesto se puede administrar en el mismo o un horario diferente. El período de descanso puede ser uno, dos, tres, o cuatro semanas, o más, de acuerdo con los efectos farmacodinámicos del compuesto en el sujeto.

25 El derivado de espicamicina se puede administrar al sujeto por cualquier vía apropiada, por ejemplo, oral, rectal, bucal (por ejemplo, sublingual), vaginal, parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), tópica (esto es, tanto piel como superficies mucosas, incluyendo superficies de las vías respiratorias) y la administración transdérmica. En una realización, la ruta es derivado de espicamicina se administra al sujeto a una dosis que es eficaz para tratar y/o prevenir el dolor. La dosis eficaz dependerá de muchos factores, incluyendo el sexo, edad, peso y estado físico general del sujeto, la gravedad del dolor, el compuesto o composición particular que se administra, la duración del  
30 tratamiento, la naturaleza de cualquier tratamiento concurrente, el portador utilizado, y factores similares dentro del conocimiento y la experiencia de los expertos en el arte. Según el caso, una cantidad eficaz para el tratamiento en cualquier caso individual se puede determinar por un experto ordinario en el arte por referencia a los textos y la bibliografía pertinentes y/o mediante el uso de experimentación de rutina (véase, por ejemplo, Remington, The Science and Practice of Pharmacy (21st ed. 2005)). En una realización, el derivado de espicamicina se administra a una dosis de aproximadamente 0.2 a aproximadamente 10.0 mg/m<sup>2</sup>, por ejemplo, aproximadamente 0.6 a aproximadamente 4.0 mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente 1.0 a aproximadamente 3.0 mg/m<sup>2</sup>, o aproximadamente 0.6, 0.8, 1.0, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8, 2.0, 2.2, 2.4, 2.6, 2.8, 3.0, 3.2, 3.4, 3.6, 3.8, o 4.0 mg/m<sup>2</sup>. En algunos casos, la dosis puede ser aún mayor, por ejemplo, tan bajo como 0.1, 0.05, 0.01, 0.005, o 0.001 mg/m<sup>2</sup> o menos. En algunos casos, la dosis puede ser aún mayor, por  
35 ejemplo, tan alto como 20, 50, 100, 500, o 1000 mg/m<sup>2</sup> o superior. La presente invención abarca cada subintervalo dentro de los intervalos y las cantidades citadas.

40 En una realización de la invención, el sujeto es uno que ha desarrollado una neuropatía y el compuesto se administra al sujeto después del desarrollo de la neuropatía con el fin de tratar el dolor. En otra realización, el sujeto es uno que no ha desarrollado una neuropatía y el compuesto se administra al sujeto para prevenir la aparición de dolor. En una realización, el sujeto es uno que está experimentando un evento que es probable que resulte en el desarrollo de la neuropatía. El derivado de espicamicina puede ser administrado al sujeto antes de que ocurra el evento, al mismo tiempo con el evento, y/o después del evento se produce, pero antes del desarrollo de dolor. Los eventos que pueden resultar en el desarrollo de la neuropatía son bien conocidos e incluyen, sin limitación, cirugía (por ejemplo, la amputación, mastectomía, toracotomía), daño nervioso traumático, tratamiento de radiación, y quimioterapia.

45 En una realización de la invención, el sujeto está experimentando actualmente, va a ser sometido, y/o se ha sometido a un tratamiento de quimioterapia con uno o más agentes quimioterapéuticos que se sabe o se sospecha que inducen neuropatía y el derivado de espicamicina se administra para prevenir y/o tratar el dolor. Los agentes quimioterapéuticos conocidos para inducir neuropatía incluyen, sin limitación, alcaloides de la vinca (por ejemplo, vinblastina, vincristina, vindesina o vinorelbina), taxanos (por ejemplo, paclitaxel o docetaxel), los compuestos basados en platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, nedaplatino, tetranitrato de triplatino, satraplatino, o oxaliplatino), y VELCADE (bortezomib).

50 En un aspecto de la invención, el derivado de espicamicina se administra a un sujeto conjuntamente con un agente adicional. El agente adicional puede ser administrado en la misma composición que el derivado de espicamicina o en una composición separada. El agente adicional puede ser administrado al sujeto en un horario diferente o por una ruta diferente en comparación con el derivado de espicamicina. El agente adicional puede ser cualquier agente que provee

un beneficio al sujeto. Otros agentes incluyen, sin limitación, agentes quimioterapéuticos, agentes antieméticos, agentes analgésicos (por ejemplo, opiáceos y/o anestésicos locales sistémicos), agentes anti-inflamatorios, y agonistas del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR), por ejemplo, agonistas de PPAR  $\delta$ .

5 Ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen, sin limitación, acivicina, aclarrubicina, clorhidrato de acodazol, acronina, adozelesina, aldesleucina, altretamina, ambomicina, acetato de ametantrona, aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, antramincina, asparaginasa, asperlina, azacitidina, azetepa, azotomicina, batimastat, benzodepa, bicalutamida, clorhidrato de bisantreno, dimesilato de bisnafida bizelesina, sulfato de bleomicina, sodio de brequinar, bropirimina, busulfán, cactinomicina, calusterona, caracemida, carbetímero, carboplatino, carmustina, clorhidrato de carubicina, carcelesina, cedefingol, clorambucil, cirolemicina, cisplatino, cladribina, mesilato de crisnatol, ciclofosfamida, 10 citarabina, dacarbazina, dactinomicina, clorhidrato de daunorubicina, decitabina, dexormaplatino, dezaguanina, mesilato de dezaguanina, diaziquona, docetaxel, doxorubicina, clorhidrato de doxorubicina, droloxifeno, citrato de droloxifeno, propionato de dromostanolona, duazomicina, edatrexato, clorhidrato de eflornitina, elsamitrucina, enloplatino, enpromatino, epiropidina, clorhidrato de epirubicina, erbulozol, clorhidrato de esorubicina, estramustina, fosfato sódico de estramustina, etanidazol, etopósido, fosfato de etopósido, etoprina, clorhidrato de fadrozol, fazarabina, fenretinida, 15 floxuridina, fosfato de fludarabina, fluorouracilo, flucitabina, fosquidona, fostriecin de sodio, gemcitabina, clorhidrato de gemcitabina, hidroxurea, clorhidrato de idarubicina, ifosfamida, ilmofosina, interleucina II (incluyendo interleucina II o rIL2 recombinante), interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta-la, interferón gamma-lb, iproplatino, clorhidrato de irinotecan, acetato de lanreotida, letrozol, acetato de leuprolida, clorhidrato de liarozol, lometrexol de sodio, lomustina, clorhidrato de losoxantrona, masoprocol, maitansina, clorhidrato de mecloretamina, acetato de megestrol, acetato de melengestrol, melfalán, menogaril, mercaptopurina, metotrexato, 20 metotrexato sódico, metoprina, meturedopa, mitindomida, mitocarcina, mitocromina, mitogilina, mitomalcina, mitomicina, mitosper, mitotano, clorhidrato de mitoxantrona, ácido micofenólico, nocodazol, nogalamicina, ormaplatino, oxisuran, paclitaxel, pegaspargasa, peliomicina, pentamustina, sulfato de peplomicina, perfosfamida, pipobroman, pipsulfan, clorhidrato de piroxantrona, plicamicina, plomestano, porfímero de sodio, porfiromicina, prednimustina, clorhidrato de procarbazona, puromicina, clorhidrato de puromicina, pirazofurina, riboprina, rogletimida, safingol, clorhidrato de safingol, semustina, simtraceno, sodio esparfosato, esparsomicina, clorhidrato de espirogermanio, espiromustina, espiroplatino, 25 estreptonigrina, estreptozotocina, sulofenur, talisomicina, sodio tecogalán, tegafur, clorhidrato de teloxantrona, temoporfina, tenipósido, teroxirona, testolactona, tiamiprina, tioguanina, tiotepa, tiazofurina, tirapazamina, citrato de toremifeno, acetato de trestolona, fosfato de triciribina, trimetrexato, glucuronato de trimetrexato, triptorelina, clorhidrato de tubulozol, mostaza de uracilo, uredepa, vaporetina, verteporfina, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, vindesina, sulfato de vindesina, sulfato de vinepidina, sulfato de vinglicinato, sulfato de vinleurosina, tartrato de vinorelbina, sulfato de vinrosidina, sulfato de vinzolidina, vorozol, zeniplatino, zinostatina, clorhidrato de zorubicina.

Los ejemplos de otros agentes quimioterapéuticos incluyen, pero no se limitan a, 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5- 35 etiniluracilo; abiraterona; aclarrubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografólido; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína-1 morfogenética anti-dorsalizing; antiandrógeno carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplaston; oligonucleótidos antisentido; afidicolina glicinato; moduladores de genes de apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; deaminasa de arginina; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; 40 azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas BCR/ABL; benzoclorina; benzoilestaurosorina; derivados de lactama beta; beta-aletina; betaclamina B; ácido betulínico; inhibidor bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilpermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfostina C; derivados de camptotecina; canarypox IL-2; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartilago; carzelesina; inhibidores de la caseína quinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetrorelix; clorinas; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor de citolítica; citostatina; dacliximab; decitabina; deshidrodidemnina B; deslorelinea; dexametasona; dexifosfamida; dextrazoxano; dexverapamilo; diaziquona; 50 didemnina B; didox; dietilnoespermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol, 9-; dioxamicina; espiromustina de difenilo; docetaxel; docosanol; dolasetrón; doxiluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebseleno; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemene; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorubicina; forfenimex; formestano; fostriecin; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de 55 gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; heregulina; bisacetamida de hexametileno; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor de crecimiento 1 semejante a la insulina; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; yobenguano; yododoxorubicina; 4-ipomeanol; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplaquinolida; Kahalalide F; triacetato de lamellarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinan; leptolstatina; letrozol; factor inhibidor de la leucemia; interferón alfa de leucocitos;

leuprolide+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipófilo; compuestos de platino lipófilos; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecano; texafirina lutecio; lysofylline; péptidos lífticos; maitansine; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de la metaloproteína de la matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; milmostim; ARN de doble cadena coincidente; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; factor de crecimiento de fibroblastos mitotóxica saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A + pared celular de micobacteria sk; mopidamol; inhibidor del gen de resistencia a múltiples fármacos; terapia basada en supresor de tumores múltiples 1; agente anticancerígeno de mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular de micobacterias; miriaporona; N-acetilidinalina; benzamidas N-suistituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona + pentazocina; napavina; nafferlina; nartogastim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridróico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nitrógeno; nitulina; O6-bencilguanina; octreotida; oquicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; oracina; inductor de citoquinas por vía oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilrhizocina; ácido pamidróico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; pentosano polisulfato de sodio; pentostatina; pentozol; perflubron; perfosfamida; alcohol perílico; fenazinicina; fenilacetato; inhibidores de la fosfatasa; picibanil; clorhidrato de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores del proteasoma; modulador inmunitario a base de propteína A; inhibidor de la proteína quinasa C; inhibidores de la proteína quinasa C, microalgal; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de la purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; hemoglobina piridoxilada conjugado de polioxietileno; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de proteína ras farnesil transferasa; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rogletimida; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safingol; saintopina; SaCNU; Sarcófitol A; sargramostim; miméticos Sdi 1; semustina; inhibidor 1 derivado de senescencia; oligonucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de señales; moduladores de transducción de señales; proteína de unión de antígeno de cadena única; sizofiran; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a la somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; esponjistatina 1; esqualamina; inhibidor de células madre; inhibidores de la división de células madre; estipiamicina; inhibidores de estromelina; sulfinosina; antagonista de péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; eswainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; talimustina; metyoduro tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalán sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temoporfina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinano; hormona estimulante de la tiroides; etiopurpurina de etilo de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor de células madre totipotentes; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de la tirosina quinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de uroquinasa; vapreotida; variolina B; sistema vector, terapia génica de eritrocitos; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y zinostatina estimalámero.

Los ejemplos de agentes antieméticos incluyen, sin limitación, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetron, hidroxicina, monoetanolamina de acetileucina, alizaprida, azasetron, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetron, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxipemdil, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocannabinol, tieliperacina, tioproperacina, tropisetron, y mezclas de los mismos.

Ejemplos de agentes analgésicos incluyen, sin limitación, los opioides alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, beclitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, dioxafetil butirato, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, fentanilo etonitaceno, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptacina, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptacina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, y tramadol.

Ejemplos de agentes anti-inflamatorios incluyen, sin limitación, aspirina, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muroprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclórico, indometacina, sulindac, tolmetina, zomepirac, tiopinaco, zidometacina, acemetacina, fentiazaco, clidanaco, oxpinaco, ácido mefenámico, ácido meclufenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal,



piroxicam, sudoxicam, isoxicam, celecoxib, rofecoxib, y corticosteroides (por ejemplo, prednisona, metilprednisolona, dexametasona).

5 Ejemplos de agonistas de PPAR  $\delta$  incluyen, sin limitación, los revelados en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 6,713,514, 6,677,298, 6,462,046, 5,925,657, 5,326,770 EP 1586573, U.S. 20050245589, y WO 2005049572 y en Combs et al., J. Neurosci. 20:558 (2000), incluyendo sin limitación GW 501516, GW 0742, L-165041, y carbaprostaciclina.

10 La presente invención encuentra uso en la investigación, así como las aplicaciones veterinarias y médicas. Los sujetos apropiados son generalmente sujetos mamíferos. El término "mamífero" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a, seres humanos, primates no humanos, vacas, ovejas, cabras, cerdos, caballos, gatos, perros, conejos, roedores (por ejemplo, ratas o ratones), etc. Los sujetos humanos incluyen sujetos neonatos, lactantes, jóvenes, adultos y geriátricos.

En realizaciones particulares, el sujeto es un sujeto humano que tiene dolor (por ejemplo, dolor neuropático y/o dolor nociceptivo y/o dolor inflamatorio no neuropático) y/o se anticipa a experimentar dolor. En otras realizaciones, el sujeto a tratar por las composiciones de la invención es un modelo en animal de dolor.

15 El sujeto puede ser un sujeto "en necesidad de" el tratamiento de la presente invención, por ejemplo, en necesidad de los efectos terapéuticos y/o profilácticos de las composiciones farmacéuticas de la invención para su uso. Por ejemplo, el sujeto puede ser un sujeto que está experimentando dolor (por ejemplo, dolor neuropático y/o el dolor nociceptivo y/o dolor inflamatorio no neuropático) y/o se anticipa a experimentar dolor, y las composiciones de la invención se usan para el tratamiento terapéutico y/o el tratamiento profiláctico.

20 El sujeto puede ser, además, un animal de laboratorio, por ejemplo, un modelo en animales de dolor (véase, por ejemplo, Kim et al., Pain 50:355 (1992); Bennett et al., Pain 33:87 (1988); Publicación de la Patente de los Estados Unidos 2004/0038927).

25 Los derivados de espicamicina descritos anteriormente se pueden formular para la administración en un portador farmacéutico de acuerdo con técnicas conocidas. Véase, por ejemplo, Remington, The Science and Practice of Pharmacy (21st ed. 2005). En la fabricación de una formulación farmacéutica de acuerdo con la invención, el compuesto por lo general se mezcla con, *inter alia*, un portador aceptable. El portador debe, por supuesto, ser aceptable en el sentido de ser compatible con cualquier otro ingrediente en la formulación y no debe ser perjudicial para el paciente. El portador puede ser un sólido o un líquido, o ambos, y se puede formular con el compuesto como una formulación de dosis unitaria, por ejemplo, un comprimido, que puede contener desde 0.01% o 0.5% a 95% o 99% en peso del compuesto. Uno o más compuestos se pueden incorporar en las formulaciones de la invención, que se pueden preparar por cualquiera de las técnicas bien conocidas de farmacia que comprenden mezclar los componentes, opcionalmente incluyendo uno o más ingredientes accesorios.

35 Las formulaciones de la invención incluyen las apropiadas para administración oral, rectal, tópica, bucal (por ejemplo, sublingual), vaginal, parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), tópica (esto es, piel y superficies mucosas, incluyendo superficies de las vías respiratorias) y la administración transdérmica, aunque la vía más apropiada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y gravedad de la condición que se va a tratar y de la naturaleza del compuesto activo particular que se está utilizando.

40 Las formulaciones apropiadas para la administración oral se pueden presentar en unidades discretas, tales como cápsulas, sellos, comprimidos para deshacer en la boca o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del compuesto activo;

45 como una emulsión aceite-en-agua o agua-en-aceite. Tales formulaciones se pueden preparar por cualquier método apropiado de farmacia que incluye la etapa de poner en asociación el compuesto y un portador apropiado (que puede contener uno o más ingredientes accesorios como se ha señalado más arriba). En general, las formulaciones de la invención se preparan mezclando uniforme e íntimamente el compuesto con un portador líquido o sólido finamente dividido, o ambos, y luego, si es necesario, conformando la mezcla resultante. Por ejemplo, un comprimido se puede preparar comprimiendo o moldeando un polvo o gránulos que contienen el compuesto, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas se pueden preparar comprimiendo, en una máquina apropiada, el compuesto en una forma de flujo libre, tal como un polvo o gránulos opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, y/o el agente activo/dispersante(s) de superficie. Los comprimidos moldeados se pueden hacer moldeando, en una máquina apropiada, el compuesto en polvo humedecido con un aglutinante líquido inerte.

50 Las formulaciones apropiadas para aplicación tópica a la piel preferiblemente adoptan la forma de un ungüento, crema, loción, pasta, gel, spray, aerosol, o aceite. Los portadores que se pueden utilizar incluyen vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes, potenciadores transdérmicos, y combinaciones de dos o más de los mismos.

Otras composiciones farmacéuticas se pueden preparar a partir de los compuestos descritos en este documento, tales como emulsiones de base acuosa. En tal caso, la composición contendrá una cantidad suficiente de agente emulsionante farmacéuticamente aceptable para emulsionar la cantidad deseada del compuesto. Agentes emulsionantes particularmente útiles incluyen fosfatidilcolinas y lecitina.

5 Además de los compuestos, las composiciones farmacéuticas pueden contener otros aditivos, tales como aditivos de ajuste del pH. En particular, los agentes de ajuste de pH útiles incluyen ácidos, tales como ácido clorhídrico, bases o soluciones reguladoras, tales como lactato de sodio, acetato de sodio, fosfato de sodio, citrato de sodio, borato de sodio, o gluconato de sodio. Además, las composiciones pueden contener conservantes microbianos. Los conservantes microbianos útiles incluyen metilparabeno, propilparabeno, y alcohol bencílico. El conservante microbiano se emplea por  
10 lo general cuando la formulación se coloca en un vial diseñado para uso multidosis. Otros aditivos que son bien conocidos en la técnica incluyen, por ejemplo, eliminadores de la pegajosidad, agentes antiespumantes, antioxidantes (por ejemplo, palmitato de ascorbilo, butil hidroxil anisol (BHA), butil hidroxil tolueno (BHT) y tocoferoles, por ejemplo,  $\alpha$ -  
15 tocoferol (vitamina E)), conservantes, agentes quelantes (por ejemplo, EDTA y/o EGTA), moduladores de la viscosidad, tonificantes (por ejemplo, un azúcar tal como sacarosa, lactosa y/o manitol), aromatizantes, colorantes, odorizantes, opacificantes, agentes de suspensión, aglutinantes, agentes de carga, plastificantes, lubricantes y mezclas de los mismos. Las cantidades de tales aditivos se pueden determinar fácilmente por un experto en el arte, de acuerdo con las propiedades particulares deseadas.

El aditivo también puede comprender un agente espesante. Agentes espesantes apropiados pueden ser los conocidos y empleados en la técnica, incluyendo, por ejemplo, materiales poliméricos farmacéuticamente aceptables y agentes  
20 espesantes inorgánicos. Ejemplos de agentes espesantes para uso en las presentes composiciones farmacéuticas incluyen resinas de poliácido y poliácido copolímero, por ejemplo, resinas de ácido poli-acrílico y ácido poli-acrílico/ácido metacrílico; celulosas y derivados de celulosa que incluyen: alquil celulosas, por ejemplo, metil-, etil- y propil-celulosas; hidroxialquil-celulosas, por ejemplo, hidroxipropilcelulosas y hidroxipropilalquilcelulosas tales como hidroxipropil-metil-celulosas; celulosas aciladas, por ejemplo, acetato de celulosa, celulosa-acetatoftalatos, celulosa-  
25 acetatosuccinatos y hidroxipropilmetilcelulosa ftalatos; y sales de los mismos tales como sodio-carboximetil-celulosas; polivinilpirrolidonas, incluyendo por ejemplo, copolímeros poli-N-vinilpirrolidonas y vinilpirrolidona tales como copolímeros de vinilpirrolidona-acetato de vinilo; resinas de polivinilo, por ejemplo, incluyendo acetatos de polivinilo y alcoholes, así como otros materiales poliméricos que incluyen goma tragacanto, goma arábiga, alginatos, por ejemplo, ácido algínico y sales de los mismos, por ejemplo, alginatos de sodio; y agentes espesantes inorgánicos tales como  
30 atapulgita, bentonita y silicatos incluyendo productos de dióxido de silicio hidrófilo, por ejemplo, geles de sílice alquilados (por ejemplo metilados), en particular productos de dióxido de silicio coloidal. Tales agentes espesantes como se describe anteriormente se pueden incluir, por ejemplo, para proporcionar un efecto de liberación sostenida. Sin embargo, cuando se pretende la administración oral, generalmente no se requerirá el uso de agentes espesantes de dicha manera y generalmente es menos preferida. El uso de agentes espesantes es, por otra parte, se representa, por  
35 ejemplo, donde se prevé la aplicación tópica.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden derivados de espicamicina son en forma de nanoemulsiones. El término "emulsión" se refiere a, sin limitación, cualquier dispersión o gota aceite-en-agua, agua-en-aceite, agua-en-  
40 aceite-en-agua, o de aceite-en-agua-en-aceite, incluyendo estructuras de lípidos que pueden formar como resultado de las fuerzas hidrófobas que impulsan residuos apolares (por ejemplo, cadenas de hidrocarburos largas) lejos del agua y grupos de cabeza polar hacia el agua, cuando una fase inmiscible en agua se mezcla con una fase acuosa. Estas otras estructuras de lípidos incluyen, pero no se limitan a, unilamelar, paucilamelar, y vesículas lipídicas multilamelares, micelas, y fases lamelares. Las emulsiones se componen de una fase acuosa y una fase lipófila (por lo general contiene un aceite y un solvente orgánico). Las emulsiones también contienen con frecuencia uno o más surfactantes. Las formulaciones de nanoemulsión son bien conocidas, por ejemplo, como se describe en las solicitudes de Patentes de  
45 los Estados Unidos Nos. 2002/0045667 y 2004/0043041, y las Patentes de los Estados Unidos Nos. 6,015,832, 6,506,803, 6,635,676, y 6,559,189.

Los aceites apropiados para su uso en nanoemulsiones incluyen, sin limitación, aceite de soja, aceite de aguacate, aceite de escualeno, aceite de oliva, aceite de canola, aceite de maíz, aceite de colza, aceite de cártamo, aceite de girasol, aceites de pescado, corteza de canela, aceite de coco, aceite de semilla de algodón, aceite de linaza, aceite de  
50 aguja de pino, aceite de silicona, aceite mineral, aceite esencial, aceites aromatizantes, vitaminas insolubles en agua, y combinaciones que comprenden uno o más de los aceites anteriores.

Los solventes apropiados para nanoemulsiones incluyen, sin limitación, un alcohol (por ejemplo, incluyendo, pero no limitado a, metanol, etanol, propanol, y octanol), glicerol, polietilenglicol, y un solvente a base de fosfato orgánico.

Los surfactantes apropiados incluyen, sin limitación, una variedad de surfactantes iónicos y no iónicos, así como otros emulsionantes capaces de promover la formación de nanoemulsiones. Se pueden utilizar los surfactantes que permiten que la fase oleosa permanezca suspendida en la fase de agua. Ambos surfactantes hidrófilos e hidrófobos se pueden utilizar. En una realización, la nanoemulsión comprende un surfactante no iónico tal como un surfactante de polisorbato,

esto es, éter de polioxietileno. Otros surfactantes útiles incluyen, pero no se limitan a, los detergentes polisorbato vendidos bajo las marcas comerciales TWEEN 20, TWEEN 40, TWEEN 60, TWEEN 80, fenoxipolietoxietanoles y polímeros de los mismos, tales como TRITON (esto es, X-100, X-301, X-165, X-102, X-200), POLOXAMER 407, Spans (20, 40, 60, y 80), tiloxapol, y combinaciones que comprenden uno o más de los surfactantes anteriores. Los surfactantes apropiados adicionales incluyen BRIJ 30, BRIJ 35, BRIJ 52, BRIJ 56, BRIJ 58, BRIJ 72, BRIJ 76, BRIJ 78, BRIJ 92, BRIJ 97, BRIJ 98, y BRIJ 700. Los surfactantes aniónicos incluyen, pero no se limitan a, dodecil sulfato de sodio (SDS). También se contemplan mezclas de surfactantes.

En ciertas realizaciones, la nanoemulsión comprende partículas de un diámetro medio de menos de aproximadamente 1000 nm, por ejemplo, menos de aproximadamente 500, 250, 200, 150, 100, o 50 nm. El tamaño de partícula de emulsión se puede determinar utilizando cualquier medio conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, utilizando dispersión de luz láser.

Una composición de nanoemulsión puede contener aproximadamente 5 a aproximadamente 90 por ciento en volumen (% vol) de la fase acuosa. Como se utiliza en este documento, por ciento en volumen (% vol) se basa en el volumen total de una emulsión o nanoemulsión. En una realización, la fase acuosa es aproximadamente 5 a aproximadamente 50 % en vol. En una realización, la fase acuosa es aproximadamente 10 a aproximadamente 40 % en vol. En otra realización, la fase acuosa es aproximadamente 15 a aproximadamente 30 % en vol. En una realización adicional, la fase acuosa es aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, o 90 % en vol. o cualquier rango en el mismo. La fase acuosa varía desde un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 10. En una realización el pH de la fase acuosa varía desde aproximadamente 6 a aproximadamente 8. En otra realización, el pH de la fase acuosa es aproximadamente 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5, 7.0, 7.5, 8.0, 8.5, 9.0, 9.5, o 10.0. El pH de la fase acuosa se puede ajustar mediante la adición de un ácido o una base tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico o hidróxido de sodio. En una realización, la fase acuosa es agua desionizada o agua destilada.

La fase oleosa de una nanoemulsión puede contener uno o más aceites y/o uno o más solventes orgánicos. La fase oleosa de una nanoemulsión contiene aproximadamente 30 a aproximadamente 90 % en vol. de aceite, basado en el volumen total de la nanoemulsión. En una realización, la nanoemulsión contiene aproximadamente 60 a aproximadamente 80 % en vol. de aceite. En otra realización, la nanoemulsión contiene aproximadamente 60 a aproximadamente 70 % en vol. de aceite. En una realización adicional, la fase oleosa es aproximadamente 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, o 90 % en vol. o cualquier rango en el mismo. La fase oleosa también contiene desde aproximadamente 3 a aproximadamente 25 % en vol. de un solvente orgánico basado en el volumen total de la nanoemulsión. En una realización, la nanoemulsión contiene aproximadamente 5 a aproximadamente 10 % en vol. de un solvente orgánico. En otra realización, el solvente orgánico es aproximadamente 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, o 25 % en vol. o cualquier rango en el mismo.

Una nanoemulsión puede contener aproximadamente 3 a aproximadamente 25 % en vol. de uno o más surfactantes, basado en el volumen total de nanoemulsión. En una realización, la nanoemulsión contiene aproximadamente 5 a aproximadamente 10 % en vol. de uno o más surfactantes. En otra realización, el uno o más surfactantes es aproximadamente 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, o 25 % en vol. o cualquier rango en el mismo.

En una realización particular, la nanoemulsión comprende aproximadamente 5 a aproximadamente 25 % en peso de una fase oleosa, por ejemplo, aproximadamente 5 a aproximadamente 15 % en peso, por ejemplo, aproximadamente 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, o 25 % en peso. En una realización, la fase oleosa comprende dos o más componentes, por ejemplo, un aceite y un aceite fraccionado. En una realización particular, la fase oleosa comprende aceite de soja y aceite de palma fraccionado (por ejemplo, MIGLYOL 812). En una realización adicional, la fase oleosa comprende, consiste esencialmente en, o consiste en aproximadamente 7% en peso de aceite de soja y aproximadamente 7% en peso de MIGLYOL 812.

En una realización particular, la nanoemulsión comprende aproximadamente 3 a aproximadamente 20 % en peso de uno o más surfactantes, por ejemplo, aproximadamente 5 a aproximadamente 15 % en peso, por ejemplo, aproximadamente 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 % en peso. En una realización, la nanoemulsión comprende dos o más surfactantes. En una realización particular, la nanoemulsión comprende lecitina de soja y oleato de sodio, por ejemplo, aproximadamente 7 % en peso de lecitina de soja y aproximadamente 0.3 % en peso de oleato de sodio.

En una realización particular, la nanoemulsión comprende, consiste esencialmente en, o consiste en aproximadamente 10 a aproximadamente 15 % en peso de fase oleosa, aproximadamente 5 a aproximadamente 10 % en peso de surfactante, y aproximadamente 50 a aproximadamente 70 % en peso de fase acuosa. En una realización, la nanoemulsión comprende, consiste esencialmente en, o consiste en aproximadamente 13 a aproximadamente 15 % en peso de fase oleosa, aproximadamente 6 a aproximadamente 8 % en peso de surfactante, y aproximadamente 55 a aproximadamente 65 % en peso de fase acuosa. En una realización adicional, la nanoemulsión comprende, consiste

esencialmente en, o consiste en aproximadamente 7 % en peso de aceite de soja, aproximadamente 7 % en peso de MIGLYOL 812, aproximadamente 7 % en peso de lecitina de soja, aproximadamente 0.3 % en peso de oleato de sodio, y aproximadamente 62 % en peso de agua. En una realización, la nanoemulsión comprende excipientes adicionales, tal como un quelante (por ejemplo, EDTA y/o EGTA) y/o un modificador de la tonicidad (por ejemplo, un azúcar simple tal como sacarosa, lactosa, y/o manitol). En otra realización, la nanoemulsión comprende, consiste esencialmente en, o consiste en aproximadamente 7 % en peso de aceite de soja, aproximadamente 7 % en peso de MIGLYOL 812, aproximadamente 7 % en peso de lecitina de soja, aproximadamente 0.3 % en peso de oleato de sodio, aproximadamente 0.006 % en peso de EDTA, aproximadamente 17 % en peso de sacarosa, y aproximadamente 62 % en peso de agua. En ciertas realizaciones, la nanoemulsión tiene un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 7, por ejemplo, aproximadamente 6.2.

Las nanoemulsiones y composiciones que contienen nanoemulsiones se pueden producir por cualquier medio apropiado. Una nanoemulsión se puede formar en primera instancia o se puede formar a partir de una emulsión que tiene partículas más grandes. Los métodos para la producción de una emulsión mediante la mezcla de una fase oleosa con una fase acuosa son bien conocidos. Una emulsión se puede formar mediante la mezcla de una fase oleosa con una fase acuosa en una base de volumen a volumen que varía desde aproximadamente 1:9 a aproximadamente 9:1 o cualquier rango en el mismo, por ejemplo, aproximadamente 1:5 a aproximadamente 5:1, aproximadamente 1:4 a aproximadamente 4:1, aproximadamente 1:3 a aproximadamente 3:1, aproximadamente 1:2 a aproximadamente 2:1, o aproximadamente 1:1. En otras realizaciones, la relación de fase oleosa a la fase acuosa es de aproximadamente 5: 1, 4: 1, 3: 1, o 2: 1. Las fases oleosas y acuosas se pueden mezclar utilizando un aparato capaz de producir fuerzas de cizallamiento suficientes para formar una emulsión tal como, por ejemplo, una prensa francesa o un mezclador de bajo cizallamiento o alto cizallamiento comercial. En una realización, las emulsiones se preparan bajo condiciones de alto cizallamiento para producir una emulsión que tiene una distribución sustancialmente uniforme de tamaño de partícula. En una realización, una emulsión estándar para el uso en la preparación de una composición de nanoemulsión está compuesta de partículas que tienen un diámetro medio de aproximadamente 500 nm a aproximadamente 5 µm o más, por ejemplo, aproximadamente 500 nm a aproximadamente 1 µm, aproximadamente 400 nm a aproximadamente 5 µm, aproximadamente 400 nm a aproximadamente 1 µm, aproximadamente 250 nm a aproximadamente 5 µm, y aproximadamente 250 nm a aproximadamente 1 µm. Para obtener el pH deseado, el pH de la fase acuosa se puede ajustar utilizando un ácido tal como ácido clorhídrico o una base tal como hidróxido de sodio.

La formación de una nanoemulsión a partir de una emulsión estándar se puede lograr, por ejemplo, haciendo pasar la emulsión estándar a través de un microfluidizador (Microfluidics Corp., Newton, Mass.) varias veces a una presión suficiente para producir un tamaño de partícula deseado. Un microfluidizador es un homogeneizador que funciona por bombeo de una corriente de fluido en una cámara de interacción. La cámara de interacción contiene microcanales de geometría fija que aceleran la corriente de fluido, resultando en una alta turbulencia, cizalladura, y cavitación. Se puede utilizar una cámara H230Z (400 µm) aguas arriba de una cámara H210Z (200 µm). Otro tamaño de la cámara y las configuraciones (Y o Z) se pueden utilizar en la formación de una nanoemulsión utilizando un microfluidizador. Durante la homogeneización, se puede hacer circular una nanoemulsión a través de un serpentín del intercambiador de calor o de otra manera se enfrió para mantener la temperatura de la nanoemulsión de aumentar de manera significativa. En una realización, una emulsión estándar se pasa a través del microfluidizador durante dos a cinco pases a una presión de aproximadamente 2,000 a aproximadamente 10,000 psi. En otra realización, la presión es de 3,000 a aproximadamente 4,000 psi. Estas condiciones pueden variar dependiendo de factores tales como el tamaño estándar de partículas de la emulsión, composición de emulsión, y tamaño de partícula final deseado.

Otro medio de formación de una nanoemulsión es el paso de una emulsión estándar a través de un homogeneizador de alta presión, como un homogeneizador de alta presión EmulsiFlex® (Avestin, Inc., Ottawa, Canadá). El número de pasajes a través del homogeneizador, así como la velocidad de flujo dependerán del tamaño de partícula de la emulsión estándar, composición de emulsión, y el tamaño de partícula deseado de la nanoemulsión resultante. La presión de funcionamiento es independiente de la velocidad de flujo y permanecerá en el valor establecido durante el tiempo de proceso. En una realización, la presión de funcionamiento es desde aproximadamente 2,500 a aproximadamente 20,000 psi. Al igual que con el método de microfluidización discutido anteriormente, una nanoemulsión se puede enfriar utilizando un intercambiador de calor u otro método y la nanoemulsión se puede pasar a través del homogeneizador de aproximadamente dos a aproximadamente cinco veces. El tamaño de partícula depende inversamente de tanto el número de pasajes como de la presión de funcionamiento.

Además de los métodos descritos anteriormente, se puede producir una nanoemulsión directamente, sin mezcla previa. El uso directo de, por ejemplo, ya sea un microfluidizador o un homogeneizador de alta presión, como se describió anteriormente, puede resultar en una nanoemulsión con las propiedades descritas anteriormente para una nanoemulsión producida a partir de una emulsión estándar premezclada.

Las nanoemulsiones puede tener una consistencia que van desde una crema semisólida a un líquido acuoso similar a la leche descremada. Las emulsiones cremosas se pueden utilizar tal cual o mezcladas con agua.

Una nanoemulsión se puede preparar en una forma diluida o sin diluir. En una realización, una nanoemulsión muestra una estabilidad apropiada en ambas formas diluidas y sin diluir. Por la estabilidad apropiada, se quiere decir que las emulsiones no muestran ningún signo de separación (fase oleosa de la fase acuosa) durante al menos un mes, por ejemplo, al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 18, o 24 meses. La estabilidad puede ser medida a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C), temperatura de refrigerador (aproximadamente 4 °C), o temperatura de congelador (aproximadamente -20 °C). La sedimentación de las emulsiones diluidas es una característica aceptable y no representa la separación de una fase oleosa de una fase acuosa. La sedimentación es debida a la separación de emulsiones de su diluyente, no una separación de la fase oleosa a partir de una fase acuosa. Tal sedimentación se invierte fácilmente por simple agitación de la nanoemulsión, mientras que la separación de las emulsiones concentradas no se invierte por la simple mezcla, necesitando más bien que se vuelva a emulsificar. Las nanoemulsiones se pueden almacenar refrigeradas o congeladas para mejorar la estabilidad. En otra realización, la nanoemulsión se puede liofilizar y después volver a disolver en agua o en otro solvente acuoso para volver a formar la nanoemulsión, por ejemplo, cuando esté lista para ser utilizado.

La presente invención se explica con mayor detalle en los siguientes Ejemplos.

#### 15 EJEMPLO 1

##### Estudio del dolor neuropático en pacientes con cáncer

Se llevó a cabo un estudio de grupos paralelos aleatorizados de Fase 2, multicéntrico, controlado con placebo, para evaluar la seguridad, eficacia y dosis-respuesta de KRN5500 en pacientes con cáncer en fase terminal que experimentan dolor neuropático. Diecinueve (19) pacientes fueron incluidos en el estudio. Trece fueron asignados al azar para recibir KRN5500 y 6 fueron asignados al azar para recibir placebo. Debido a un error de asignación al azar en un sitio de investigación, un paciente al azar para recibir KRN5500 realmente recibió placebo. De los 12 pacientes que recibieron KRN5500, 3 (25%) completaron todas las visitas de dosificación. Dos (28.6%) de los pacientes que recibieron placebo completaron todas las visitas de dosificación. No hubo pérdidas durante el seguimiento y no murió ningún paciente.

25 Los grupos de tratamiento fueron similares en los datos demográficos, con la mayoría de los pacientes son de raza caucásica (73.7%) y aproximadamente 50/50 en distribución por género. La edad media de los pacientes incluidos fue de 62 años, que van de 41 a 84 años. El área de superficie corporal media (BSA) fue de 1.8 m<sup>2</sup> que van desde 0.95 a 2.27 m<sup>2</sup>. La mayoría de la población de pacientes tenía alodinia (84.2%). Esta y otras características iniciales de dolor neuropático fueron consistentes entre los grupos de tratamiento.

30 La mediana de duración de la exposición a KRN5500 fue de 40 días en comparación con 29 días para el placebo. En promedio, los pacientes tomaron 5.3 dosis de KRN5500, mientras que los pacientes con placebo tomaron 4.4 dosis. La dosis más alta recibida fue de 2.2 mg/m<sup>2</sup>. Siete (58.3%) de los pacientes de KRN5500 fueron expuestos a al menos una dosis a este nivel, mientras que 4 (57.1%) de los pacientes con placebo fueron expuestos a al menos una dosis a este nivel.

#### 35 Resultados de eficacia

La intensidad del dolor, basándose en las puntuaciones clínicas de escala de calificación numérica (NRS), se analizó para determinar las poblaciones tanto de intención de tratar (ITT) como de eficacia modificada (ME). Los resultados fueron similares en ambos análisis con el grupo KRN5500 exhibiendo un descenso medio de la línea de base del 22% (ITT) y 23.6% (ME), mientras que la mediana cambia en el grupo placebo fue de cero (0) para ambos análisis. Basándose en la prueba de suma de rangos de Wilcoxon de las medianas, la disminución de la intensidad del dolor fue estadísticamente significativa en el análisis de ME (p = 0.03). Dado que más del 80% de los pacientes tenían alodinia como una característica de línea de base, los resultados del análisis del subconjunto de pacientes con alodinia presente en la línea de base fue coherente con el análisis global. Muy pocos pacientes se presentaron sin alodinia al inicio del estudio para extraer conclusiones de manera apropiada en este subgrupo. El análisis de mejor respuesta de intensidad del dolor (mayor disminución en el dolor) registrado en la clínica sobre todas las dosis indicó que los pacientes tratados con KRN5500 tuvieron una disminución media de 29.3% mientras que los pacientes tratados con placebo no mostraron disminución. La disminución en la intensidad del dolor a partir de los datos del diario fue similar a las observadas en la clínica, con el grupo de tratamiento KRN5500 que muestra una disminución media del 16.4%, mientras que el grupo de tratamiento con placebo no mostró disminución. En general, 5 (42%) de los pacientes tratados con KRN5500 mostraron un 20% o más de reducción en la intensidad del dolor, basado en el punto final diario, mientras que sólo 1 (14%) de los pacientes tratados con placebo alcanzaron este nivel. Tres (25%) de los pacientes tratados con KRN5500 lograron 33% o mayor disminución del dolor y ninguno de los pacientes tratados con placebo alcanzaron este nivel. Cuando se evaluó para la última dosis recibida (punto final), no hubo una tendencia para la respuesta a la dosis de KRN5500 ya sea en el análisis de la población ITT o ME.

Las puntuaciones del cuestionario de dolor neuropático (NPQ) se obtuvieron en cada visita clínica; sin embargo, un error descubierto en la redacción de los anclajes de las preguntas 9 y 10 invalidó el uso de la puntuación de la función discriminante para predecir el dolor neuropático; preguntas individuales del NPQ fueron, así como la evaluación de la eficacia del tratamiento. Como resultado, las puntuaciones de la función y las preguntas 9 y 10 no fueron resumidas.

5 Dolor ardiente, dolor eléctrico y dolor de congelación mostró una disminución del valor inicial a favor de KRN5500. Sin embargo, otras preguntas de NPQ relacionados con la sensibilidad al tacto, dolor punzante, entumecimiento, hormigueo o dolor opresivo no fueron diferentes entre los grupos de tratamiento. Además, no se observaron diferencias entre los tratamientos para el aumento del dolor debido al contacto ni a los cambios climáticos. Con excepción del dolor ardiente, cambia desde el inicio de preguntas de NPQ individuales variaron considerablemente de una semana a otra, lo que sugiere que NPQ no fue una medida sensible de la eficacia.

10

La percepción de dolor de los pacientes en sus al menos últimas 24 horas y la medición acumulada de la interferencia del dolor en las últimas 24 horas fueron las únicas medidas de recuento de dolor breve (BPI) que mostraron una diferencia demostrable entre los grupos de tratamiento. Ambas medidas mostraron una disminución de la línea de base para los pacientes tratados con KRN5500, mientras que no hubo cambio en los pacientes tratados con Placebo.

15 De las dos preguntas relacionadas con el dolor inducido por ligero roce/contacto y el dolor inducido por el frío, sólo la parte de "ligero roce/contacto" del cuestionario de dolor suplementario (SPQ) fue consistente con las puntuaciones de NRS con los pacientes tratados con KRN5500 que muestran una mayor disminución en puntuaciones de dolor que los pacientes tratados con placebo. La parte "dolor inducido por frío" del SPQ no mostró diferencias entre los tratamientos como los dos grupos de tratamiento muestran una disminución en el dolor inducido por el frío en el punto final.

20 Las diferencias entre tratamientos se observaron tanto para la evaluación de la alodinia dinámica y fría. Los pacientes tratados con KRN5500 mostraron una disminución mayor en el dolor asociado tanto con el contacto como con el frío. Tanto las zonas afectadas como no afectadas mostraron una respuesta a KRN5500. Esto fue debido, en algunos casos, a los errores del sitio en la elección de un área del cuerpo (como la zona no afectada para la evaluación) que tenía la alodinia en un grado menor que la zona afectada. Esto dio lugar a puntuaciones de alodinia de línea de base en las zonas no afectadas que podrían mostrar la respuesta al tratamiento del estudio.

25

Al inicio del estudio, los pacientes tenían una mediana del estado general de Karnofsky (KPS) relativamente alta de 75 (pacientes KRN5500) y 80 (pacientes con placebo) indicando que los pacientes fueron capaces de funcionar de manera independiente con un poco de esfuerzo. Esta medida del desempeño no cambió durante todo el estudio de los grupos de tratamiento.

30 En 1 semana después de la dosis de seguimiento, puntuaciones SF-12 físicas y mentales agregadas fueron básicamente sin cambios desde la línea de base. Además, no se observaron diferencias de tratamiento para ninguno de los componentes.

#### Resultados de seguridad

35 Todos los pacientes tratados con KRN5500 (100%) tuvieron al menos un evento adverso emergente del tratamiento, en comparación con 86% (6 de 7 pacientes) en el grupo tratado con placebo. Los eventos registrados por los pacientes con KRN5500 tendían a ser más severos (84% moderada o grave en KRN5500 vs. 71% en placebo). Los eventos fueron trastornos por lo general gastrointestinales como náuseas o vómitos y con más frecuencia se consideró que estaban relacionados con el tratamiento en el grupo KRN5500 que en el grupo placebo (92% vs 14%). Tres pacientes (25%) en el grupo KRN5500 y 1 (14%) pacientes en el grupo tratado con placebo experimentaron eventos adversos graves (EA).

40 Ninguno se consideró que estaba relacionado con el fármaco del estudio. Dos pacientes tratados con KRN5500 se retiraron del estudio debido a las náuseas y los vómitos que se cree que están relacionados con el fármaco del estudio. Un paciente tratado con KRN5500 se retiró debido a las convulsiones no se cree que estén relacionadas con el fármaco en estudio. Uno de los pacientes tratados con placebo se retiró del estudio debido a un accidente cerebrovascular no relacionado con el fármaco en estudio. No se observaron muertes.

45 En su conjunto, no fueron observados anomalías de laboratorio clínicamente significativas, cambios en los signos vitales, cambios en los exámenes físicos, o cambios en el ECG, durante todo el estudio.

A ninguno de los pacientes se les disminuyeron los opiáceos en este estudio; por lo tanto, no se hizo ninguna evaluación de la abstinencia de opiáceos clínica.

#### Conclusiones

50 KRN5500 demostró una disminución estadísticamente significativa en la intensidad del dolor según lo medido por NRS en la clínica. Los resultados de los diarios de los pacientes fueron consistentes con evaluaciones clínicas. El NPQ no fue sensible como medida de la eficacia. Además, la parte "dolor inducido por frío" del SPQ mostró ningún efecto del

tratamiento, mientras que el BPI y la porción de "ligero roce/tacto" del SPQ fueron consistentes con las medidas de NRS clínica.

5 No se observó alta incidencia de náuseas y vómitos en el grupo de tratamiento con KRN5500 y fueron considerados generalmente como relacionados con el fármaco en estudio. Estos eventos fueron la razón de la retirada de 2 pacientes. De los acontecimientos adversos graves registrados, se cree que ninguno estuvo relacionado con el fármaco del estudio. La evaluación de laboratorio, signos vitales, ECG y examen físico no mostraron cambios clínicamente significativos durante todo el estudio.

Ejemplo 2

Formulación de KRN5500

10 Una formulación de nanoemulsión para la administración intravenosa fue desarrollada para KRN5500. Los componentes de la formulación se enumeran en la Tabla 1 en % en peso. Se espera que esta formulación produzca menos efectos secundarios en forma de trastornos gastrointestinales en comparación con las formulaciones de KRN5500 utilizadas anteriormente.

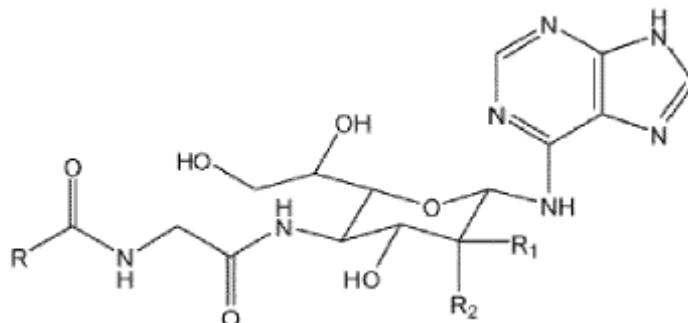
Tabla 1

Componente	Cantidad
KRN5500	0.2
Aceite de soja	7.0
MIGLYOL 812	7.0
Lecitina de soja (PL90G)	7.0
Oleato de sodio	0.3
EDTA disódico deshidratada	0.006
Sacarosa, grado NF	17.0
pH (ajustado con HCl/arginina)	6.2 ± 0.1
Agua para inyección, USP	QS
Total	100

15

Reivindicaciones

1. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento o prevención del dolor que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto que tiene una estructura de Fórmula II:



II

5 en donde  $R_1$  y  $R_2$  son diferentes entre sí y representan H u OH, y R representa un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, o cicloalquilo sustituido o no sustituido;

o una sal farmacéuticamente aceptable o isómero óptico del mismo;

en donde dicha composición farmacéutica es una nanoemulsión que comprende 10, 11, 12, 13 o 14% en peso de una fase oleosa.

10 2. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula II, y en donde R se selecciona del grupo que consiste en:

(1) un alquenilo lineal que tiene de 11-13 átomos de carbono;

(2) un alquilo lineal, no sustituido que tiene de 11-13 átomos de carbono y ningún enlace doble o triple;

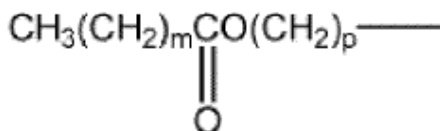
(3) un haloalquilo lineal que tiene de 10-15 átomos de carbono;

15 (4)  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})-$  o  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{n-1}\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ , en donde n representa un número entero desde 9-13;

(5) un alquilo que tiene de 10-15 átomos de carbono sustituido con un grupo azida o un grupo ciano;

(6) un grupo alquilo lineal que tiene 10-13 átomos de carbono sustituido con un grupo fenoxi o un grupo fenoxi sustituido con halógeno;

(7)

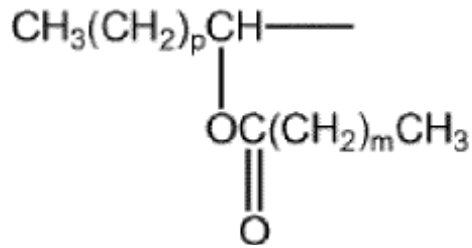


20

en donde m representa un número entero desde 0-2 y p representa un número entero de 9-14;

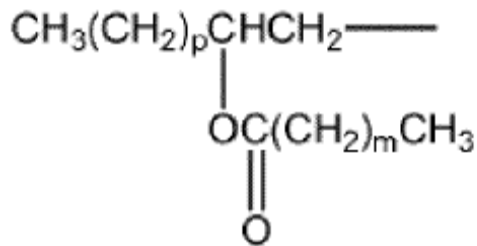
(8)





en donde m representa un número entero desde 0-2 y p representa un número entero 8-13;

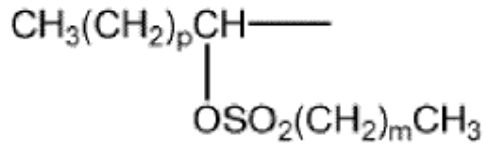
(9)



5 en donde m representa un número entero desde 0-2 y p representa un número entero desde 10 - 15;

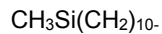
(10)  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{O}(\text{CH}_2)_p$ , en donde m representa un número entero desde 0-3 y p representa un número entero desde 9-14;

(11)

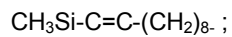


10 en donde m representa un número entero desde 0 - 3 y p representa un número entero desde 10 - 15;

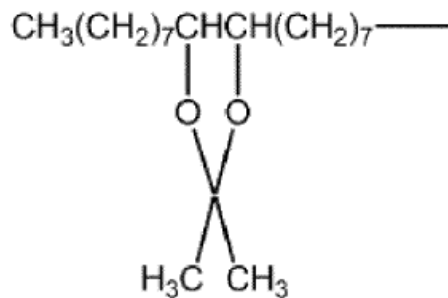
(12)



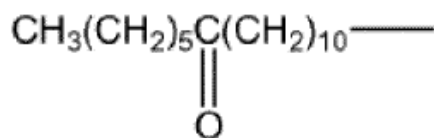
o



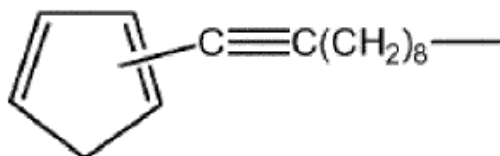
15 (13)



(14)



(15)



5 y

(16) un alcadienilo lineal que tiene de 11-13 átomos de carbono.

3. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es 6-[4-desoxi-4-[(2E,4E)-tetradecadienoilglicil] amino-L-glicero-β-L-manno heptopiranosil]amino-9H-purina (KRN5500).

10 4. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula II y en donde R<sub>1</sub> es H y R<sub>2</sub> es OH.

15 5. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde dicho dolor es dolor neuropático; y, opcionalmente, en donde dicho dolor neuropático se debe a una neuropatía seleccionada del grupo que consiste en neuropatía inducida por quimioterapia, neuropatía relacionada con el cáncer, neuropatía periférica relacionada con el VIH, neuralgia post-herpética, neuropatía diabética, ciática, fibromialgia, síndrome de dolor de fatiga crónica, dolor de la esclerosis múltiple, síndrome de dolor regional complejo tipo I, síndrome de dolor regional complejo de tipo II, síndrome de dolor central, mononeuropatía traumática dolorosa, síndrome de dolor post quirúrgico, síndrome de la mastectomía posterior, síndrome post toracotomía, dolor fantasma, avulsión de raíz nerviosa, neuropatía después de la radiación, lesión de nervio por movimiento repetitivo, lesión por esfuerzo repetitivo, y neuropatía después de la lesión.

20 6. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde la composición farmacéutica se administra no más de una vez a la semana; una vez cada dos semanas; o una vez al mes; o una vez cada seis meses.

7. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde la composición farmacéutica se administra por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, o tópica.

25 8. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde la composición farmacéutica se administra a una dosis de 0.6 a 4.0 mg/m<sup>2</sup>; y opcionalmente en donde la composición farmacéutica se administra a una dosis de 1.0 a 3.0 mg/m<sup>2</sup>.

30 9. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde la composición farmacéutica se administra al sujeto después del desarrollo de la neuropatía en el sujeto; o en donde la composición farmacéutica se administra al sujeto antes del desarrollo de la neuropatía en el sujeto; o en donde la composición farmacéutica se administra al sujeto antes de o conjuntamente con un suceso que pueda resultar en el desarrollo de la neuropatía en el sujeto.

35 10. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde en el ejemplo se administra la composición farmacéutica al sujeto antes de o conjuntamente con un suceso que pueda resultar en el desarrollo de la neuropatía en el sujeto, el evento se selecciona del grupo que consiste en:

(i) cirugía;

(ii) tratamiento de radiación; y

(iii) administración de la quimioterapia, opcionalmente en donde la quimioterapia implica la administración de un agente quimioterapéutico conocido para inducir neuropatía seleccionado del grupo que consiste en un alcaloide de la vinca, un taxano, un compuesto basado en platino, y VELCADE (bortezomib).

5 11. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el alcaloide de la vinca es vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina o; y/o en donde el taxano es paclitaxel o docetaxel; y/o en donde el compuesto basado en platino es cisplatino, carboplatino, nedaplatino, triplatin tetranitrato, satraplatino, o oxaliplatino.

10 12. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde la composición farmacéutica se administra conjuntamente con un agente adicional; opcionalmente en donde el agente adicional es un agente quimioterapéutico, un agente antiemético, un agente analgésico, un agente anti-inflamatorio, o un agonista de PPAR, opcionalmente en donde el agonista de PPAR es un agonista de PPAR  $\delta$ .

15 13. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, que comprende 7% en peso de aceite de soja, 7% en peso de MIGLYOL 812, 7 % en peso de lecitina de soja, 0.3% en peso de oleato de sodio, y 62% en peso de agua; que comprende preferiblemente 7% en peso de aceite de soja, 7% en peso de MIGLYOL 812, 7% en peso de lecitina de soja, 0.3% en peso de oleato de sodio, 0.006% en peso de EDTA, 17% en peso de sacarosa, y 62% en peso de agua.

14. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, que tiene un pH de 5 a 7, que tiene preferiblemente un pH de 6.2.