

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 403**

51 Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.07.2012 PCT/EP2012/003186**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.02.2013 WO13017233**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2012 E 12747973 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2017 EP 2736501**

54 Título: **Administración intratecal o epidural de 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol**

30 Prioridad:

29.07.2011 US 201161513163 P

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

12.04.2018

73 Titular/es:

**GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen, DE**

72 Inventor/es:

**BLOMS-FUNKE, PETRA;
SAUNDERS, DEREK JOHN y
LANG, ERIC**

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 663 403 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

Administración intratecal o epidural de 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol

5

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a la administración intratecal o epidural de 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol para el tratamiento del dolor.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El tratamiento del dolor agudo y crónico es extremadamente importante en medicina. Existe actualmente una demanda mundial de tratamientos adicionales del dolor altamente efectivos. La necesidad urgente de medidas para un tratamiento destinado y orientado al paciente del dolor agudo y crónico, interpretado en el sentido de un tratamiento exitoso y satisfactorio contra el dolor para el paciente, se pone de manifiesto en el gran número de trabajos científicos que han aparecido recientemente en el campo de la analgesia aplicada y de la investigación fundamental sobre la nocicepción.

Durante muchos años se han utilizado opioides como analgésicos para el tratamiento del dolor, sin embargo, provocan una serie de efectos secundarios, por ejemplo adicción y dependencia, depresión respiratoria, inhibición gastrointestinal, náuseas, vómitos, retención urinaria y estreñimiento.

Millones de personas sufren de dolor. El dolor puede ser leve, como dolor de cabeza, dolor lumbar agudo y dolor muscular agudo, o severo, como dolor crónico. El dolor crónico puede asociarse al tratamiento del cáncer, VIH, diabetes u otras condiciones. El dolor crónico puede ser difícil de tratar, señalando muchos enfermos que padecen dolor crónico que su dolor no está bien controlado con los medicamentos para el dolor actuales o que sus medicamentos tienen efectos asociados adversos significativos (por ejemplo náuseas y vómitos, dependencia, tolerancia, etc.). El dolor crónico es un dolor que se extiende más allá del periodo esperado de sanación. El dolor agudo generalmente es de duración limitada y disminuye de nuevo rápidamente después de la eliminación del estímulo que lo desencadena.

Un problema de combatir el dolor crónico y agudo son los efectos secundarios, en particular la depresión respiratoria, de los μ -opioides, como la morfina o el fentanilo, que son altamente efectivos contra el dolor crónico y agudo. Desafortunadamente, a menudo no es posible tratar efectivamente el dolor sin opioides. Por tanto, debido al

5 temor a la depresión respiratoria y a los efectos secundarios adicionales típicos de los μ -opioides, en muchos casos resulta que los opioides se utilizan a un nivel inadecuado para el dolor severo, por ejemplo en pacientes con cáncer (Davis et al., Respiratory Care Journal 1999, 44 (1)).

Al respecto del opioide tapentadol y/o sus enantiómeros se puede hacer referencia

10 por ejemplo a la US 2007/0254960, Tzschentke, Drugs of the Future 2006, vol. 31, n° 12, páginas 1053-1061, US 2010/0311842, WO 03/053427 y US 2005/0058706.

En un intento para solucionar el problema del manejo de dolor crónico, se han desarrollado bombas y catéteres de infusión intratecal y epidural. Estas modalidades se dirigen al suministro intermitente, continuo o casi continuo de diversos agentes

15 analgésicos líquidos que incluyen opioides, anestésicos locales y fármacos con otros mecanismos. Muchas bombas de infusión son totalmente implantables, lo que ayuda a reducir el riesgo de infección en comparación con el uso a largo plazo de sistemas externos. La bomba de infusión también puede programarse para permitir al paciente o a su médico ajustar la cantidad de dosis o el programa de suministro

20 diario, ayudando a satisfacer las necesidades cambiantes de un paciente.

El suministro epidural o intratecal de opioides tiene la ventaja de que es probable que disminuya la incidencia de los efectos secundarios de los opioides mediados a través de mecanismos periféricos o supraespinales (por ejemplo estreñimiento, disfunción de GI, componentes de náuseas y vómitos, componentes potenciales de

25 retención urinaria, etc.). A pesar de este intento no opioide, hasta la fecha se ha restringido al sistema nervioso central, eliminando así la posibilidad de que puedan producirse efectos secundarios mediados por opioides periférica o supraespinalmente.

Durante el parto, muchas mujeres reciben combinaciones de un anestésico local y

30 opioides para prevenir el dolor asociado al parto vía un catéter epidural. El proceso de insertar el catéter epidural en ocasiones puede canular inadvertidamente un vaso sanguíneo epidural, lo cual puede conducir a una administración sistémica no intencional de la solución epidural pretendida.

El uso de opioides en niños pequeños requiere consideraciones especiales y

- experiencia. Los bebés recién nacidos, especialmente aquellos prematuros o con anomalías neurológicas o enfermedades pulmonares, son susceptibles a la apnea y la depresión respiratoria cuando se utilizan opioides sistémicos (Purcell-Jones et al., The use of opioids in neonates. A retrospective study of 933 cases. *Anaesthesia* 1987; 42(12):1316-20). El metabolismo del bebé se altera de modo que la vida media de eliminación es más prolongada y la barrera hematoencefálica es más permeable (Collins et al., Fentanyl pharmacokinetics and hemodynamic effects in preterm infants during ligation of patent ductus arteriosus. *Anesth Analg.* 1985; 64(11): 1078-80; Lynn et al., Morphine pharmacokinetics in early infancy. *Anesthesiology* 1987; 66(2):136-9). Ambos factores resultan en niños pequeños con mayores concentraciones cerebrales de opioides para una dosis dada que en caso de niños maduros o adultos. La exposición sistémica materna inadvertida a opioides durante el proceso de suministro puede conducir a depresión respiratoria y a la necesidad de resucitación del bebé recién nacido.
- 15 Por tanto, existe una necesidad urgente de nuevos medicamentos para el tratamiento del dolor que limiten los efectos secundarios asociados a los opioides y que ofrezcan el potencial de mayor seguridad cuando están implicados bebés recién nacidos.

SUMARIO DE LA INVENCION

- 20 El objetivo de la presente invención es proporcionar un método para proporcionar analgesia opioide a un sujeto donde la administración de la composición no resulte en ningún efecto secundario mediado periférica o supraespinalmente en el sujeto.

Se ha encontrado sorprendentemente que el 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol o una sal fisiológicamente aceptable del mismo es inesperada y particularmente efectivo en el tratamiento local o en la inhibición del dolor en un sujeto sin que aparezca ningún efecto secundario mediado periférica o supraespinalmente en el sujeto.

Por consiguiente, la invención se refiere a 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol o a una sal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento local o la inhibición de dolor en un sujeto que lo necesite, comprendiendo la administración a dicho sujeto en un espacio libre de trombocitos de una cantidad farmacológicamente efectiva de 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, donde dicha administración no resulta en ningún efecto secundario periférico o supraespinal en el sujeto, tal como

se define en las reivindicaciones.

Este objeto se logra además de acuerdo con la invención proporcionando una composición que comprende 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol que tiene un efecto analgésico específico en el espacio epidural y intratecal de un sujeto. Este compuesto puede emplearse para tratar o inhibir el dolor localmente, en particular dolor crónico y/o no crónico, e incluso más particularmente dolor severo crónico que requiere catéteres implantados permanente o temporalmente, lo que incluye dolor de cáncer o dolor asociado al parto donde se administra de forma epidural o intratecal un opioide.

10 Este objeto se logra además administrando la composición de la presente invención que comprende 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol o una sal fisiológicamente aceptable del mismo en el espacio intratecal, intracerebroventricular o epidural de un sujeto.

Este objeto se logra además administrando en el espacio epidural o intratecal del sujeto una dosis seleccionada del grupo consistente en una dosis de bolo simple, una dosis de bolo intermitente y una dosis de infusión continua.

Este objeto puede lograrse administrando la composición utilizando una bomba intratecal o epidural o un catéter intratecal o epidural. Este objeto también puede lograrse utilizando un catéter permanente o temporal. Igualmente, este objeto puede lograrse empleando una bomba implantable.

Adicionalmente, este objeto puede lograrse administrando la composición mediante una dosis de bolo simple, una dosis de bolo intermitente o una infusión continua.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1: muestra una representación de la eficacia de 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol en comparación con un grupo control de vehículo en un ensayo de sacudida de la cola de baja intensidad en ratas después de la administración del fármaco intratecal.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El tapentadol, es decir (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, es un analgésico sintético que actúa centralmente, siendo efectivo en el tratamiento del dolor de moderado a severo, agudo o crónico.

Se ha encontrado sorprendentemente que el enantiómero de tapentadol (3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol) tiene una biodisponibilidad única. El (3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol) tiene una potencia similar a la del fentanilo y se ha demostrado que este compuesto induce efectos antinociceptivos después de la inyección local en la médula espinal en un modelo animal de dolor agudo (véase Ejemplo 2). Sin embargo, se ha encontrado sorprendentemente que el 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol no tiene una biodisponibilidad oral relevante o una biodisponibilidad intravenosa en humanos debido a que el compuesto se metaboliza rápidamente en la sangre humana por la muy rápida absorción y la sulfatación que se produce en los trombocitos sanguíneos.

Esta biodisponibilidad única proporciona características útiles en diversas situaciones clínicas. En particular, este compuesto es útil para tratar sujetos que no son capaces de tomar opioides orales y requieren la administración de opioides intratecal o epidural. Por ejemplo, durante el parto, las mujeres con frecuencia reciben opioides vía epidural o intratecal solos o en combinación con un anestésico local. Los opioides administrados por esta vía pueden absorberse inadvertidamente de forma sistémica debido a la colocación incorrecta del catéter epidural o cuando se utilizan opioides solubles en lípidos como fentanilo o sufentanilo, que son más propensos a fugarse a la circulación sistémica materna y, por tanto, pueden transferirse trans-placentariamente al bebé durante la administración. En casos raros, esto puede conducir a una depresión respiratoria del bebé, lo cual requiere su resucitación. Otro ejemplo de situación clínica donde esta biodisponibilidad única puede ser útil es en sujetos que reciben tratamiento con opioides a través de catéteres epidurales o bombas intratecales implantadas para dolor severo crónico o dolor por cáncer. Los sujetos que reciben este tipo de tratamiento típicamente se tratan así para disminuir la incidencia de efectos secundarios mediados por opioides periférica o supraespinalmente, como estreñimiento, disfunción de GI, componentes de náuseas y vómitos, potencialmente componentes de la retención urinaria, etc.

Cuando se utiliza el compuesto de la presente invención, los efectos secundarios que resultan de la entrada del opioide al torrente sanguíneo pueden mitigarse o eliminarse por completo. Una vez que el compuesto entra en el torrente sanguíneo, el compuesto es rápidamente sulfatado por los trombocitos y por tanto se inactiva. Debido a que el fluido cerebroespinal (CSF) y el espacio epidural están libres de trombocitos, el compuesto permanece disponible para la acción en estos espacios.

También son adecuados para la administración de 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-

2-metilpropil]fenol los espacios sin ningún o con menor metabolismo por trombocitos.

Por consiguiente, las diferentes realizaciones de la invención como se describen aquí también se refieren al uso de 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol o una sal fisiológicamente aceptable del mismo en espacios sin
5 ningún o menor metabolismo por trombocitos.

Hasta ahora, no se ha informado de ningún opioide existente así restringido después de la administración local al espacio epidural o intratecal.

En resumen, la administración local epidural o intratecal junto con la falta de biodisponibilidad sistémica ofrece la opción del tratamiento del dolor efectivo sin
10 efectos secundarios sistémicos de los opioides mediados periférica o supraespinalmente típicos, como depresión respiratoria, adicción, dependencia, náuseas, vómitos, estreñimiento/estreñimiento crónico y retención urinaria.

Además, el uso de 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol o de una sal fisiológicamente del mismo tal como se reivindica ofrece una opción de tratamiento
15 sin exposición transplacentaria durante el parto y asegura la seguridad del bebé recién nacido.

El 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol puede elaborarse utilizando los métodos descritos en la Patente US 6.248.737.

La composición farmacéutica de la presente invención puede formularse para la
20 administración a un sujeto mediante diversas vías. El término "sujeto" como se utiliza aquí es un humano. El término "sujeto en necesidad del mismo" como se utiliza aquí es un humano que necesita un alivio del dolor. La composición farmacéutica de la presente invención puede formularse para la administración a un sujeto por cualquier vía que introduce la composición en un espacio libre de trombocitos. Según la
25 invención, la administración se realiza en los espacios intratecales, epidurales o intracerebroventriculares.

La composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse intratecalmente por infusión continua, como con un catéter o una bomba, o intratecalmente por inyección de un único bolo o por inyección intermitente de un
30 bolo. Adicionalmente, la composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse epiduralmente por infusión continua, como con un catéter o una bomba, o por inyección de un único bolo o por inyección intermitente de un bolo.

Como se utiliza aquí, los términos “inyección intermitente de bolo” o “dosis de bolo intermitente” incluye, por ejemplo, la administración de la composición farmacéutica al sujeto más de una vez, pero no continuamente. Esta administración intermitente puede ser, por ejemplo, la administración de la composición farmacéutica cada 5 treinta minutos, cada hora, cada pocas horas, cada varias horas, cada día o cada par de días, o combinaciones de éstas.

Cuando la composición farmacéutica de la presente invención se administra por infusión continua, pueden emplearse dispositivos de suministro implantables, como bombas implantables. Ejemplos de dispositivos de suministro que pueden utilizarse 10 dentro del alcance de la invención incluyen dispositivos que pueden implantarse subcutáneamente en el cuerpo o en el cráneo y proporcionan un acceso a través del cual pueden suministrarse los agentes terapéuticos a los nervios o al cerebro. El suministro se produce a través de un catéter implantado. La bomba de infusión puede ser una bomba intratecal, una bomba de infusión de suministro epidural o una 15 bomba de analgesia controlada por el paciente.

La composición farmacéutica de la presente invención se administra ventajosamente en forma de un estereoisómero esencialmente puro, en particular un enantiómero o diastereómero, o en forma de una mezcla de estereoisómeros que contiene predominantemente los enantiómeros o diastereoisómeros 1S,2S.

20 Dependiendo de la formulación, la composición farmacéutica de la invención preferentemente contiene aditivos y/o excipientes adecuados. Los aditivos y/o excipientes adecuados para el propósito de la invención incluyen todas aquellas sustancias conocidas por los expertos en la técnica para la preparación de formulaciones galénicas. La selección de estos excipientes y de la cantidad a utilizar 25 dependen de cómo se administra la composición farmacéutica, así como también del peso y la condición del sujeto y pueden determinarse fácilmente por el experto mediante experimentación rutinaria.

Ejemplos de aditivos y/o excipientes adecuados incluyen agua, solución salina tamponada, etanol, poliol (por ejemplo glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido y 30 similares), sulfóxido de dimetilo (DMSO), aceites, ésteres orgánicos inyectables, como oleato de etilo, detergentes, conservantes, agentes humectantes, agentes emulsificantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión o mezclas adecuadas de los mismos. Además, este compuesto puede administrarse en combinación con anestésicos locales u otros analgésicos adecuados para la administración en el 35 espacio epidural o intratecal.

La cantidad de ingrediente activo a administrar al sujeto varía dependiendo del peso del sujeto, del tipo de administración, la indicación a tratar y la severidad del dolor.

El ingrediente activo puede formularse para la administración en una inyección de bolo de una sola dosis, en una infusión continua o como una dosis única que se administra intermitentemente durante el tratamiento. Los métodos para determinar el medio más efectivo y la dosificación de la administración son bien conocidos por el experto en la técnica y varían con la composición utilizada para la terapia, el propósito de la terapia y el sujeto a tratar. Las administraciones únicas o múltiples se llevan a cabo con el nivel de dosis y el patrón seleccionado por el médico tratante.

- 5
- 10 Cuando el ingrediente activo se formula para la administración en una única dosis, es decir una inyección de bolo, o como una dosis que se administrará intermitentemente durante el tratamiento, normalmente se administra menos de 1 mg, preferentemente menos de 500 µg y en particular menos de 250 µg del ingrediente activo por kg de peso corporal del sujeto.
- 15 Cuando el ingrediente activo se formula para la administración como una infusión continua, normalmente se administran menos de 250 µg por kg de peso corporal del sujeto por hora, preferentemente menos de 125 µg por kg de peso corporal del sujeto por hora e incluso con mayor preferencia menos de 75 µg por kg de peso corporal del sujeto por hora.
- 20 Aún otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol o de una sal fisiológicamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento local o la inhibición del dolor, donde se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición comprende 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol o una
- 25 sal fisiológicamente aceptable del mismo a un sujeto que lo necesite en un espacio que está esencialmente libre de trombocitos.

Las diferentes realizaciones aquí descritas en relación con el 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento local o para inhibir el dolor también se aplican igualmente al uso antes mencionado de 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-

30 metilpropil]fenol o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan para demostrar y además ilustrar ciertas realizaciones preferentes y aspectos de la presente invención y no se interpretan como limitativos del alcance de la misma.

Ejemplo 1: Perfil farmacocinético de 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol

La probabilidad de diferentes rutas de eliminación metabólica *in vivo* pueden investigarse estimando las tasas de oxidación subyacente o reacciones de conjugación *in vitro* utilizando fracciones subcelulares tales como microsomas hepáticos. Debido a que puede demostrarse que la tasa de oxidación microsomal del 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol es muy baja, se consideró que el metabolismo oxidativo era poco probable que fuera una ruta de eliminación metabólica importante para esta molécula. Una tasa similarmente baja de oxidación microsomal también se demostró para el antípoda enantiomérico de 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol (en lo que sigue 3-[(1R,2R)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol).

La ruta principal de eliminación metabólica del 3-[(1R,2R)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol en la mayoría de las especies, incluyendo humanos, es la glucuronidación y, por tanto, esta ruta se considera muy probablemente como la dominante también para el 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol. De hecho, investigaciones *in vitro* demuestran que la tasa de glucuronidación de los dos enantiómeros es muy similar. Consecuentemente, dado que la biodisponibilidad oral del 3-[(1R,2R)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol en humanos se sabe que es de aproximadamente el 33%, se esperaba que la biodisponibilidad oral del 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol en humanos fuera similar. Sorprendentemente, la biodisponibilidad oral del 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol era efectivamente cero.

Examinando la farmacocinética de los dos compuestos después de la administración intravenosa, se hizo evidente que la tasa de eliminación del 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol era mucho mayor que la del 3-[(1R,2R)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol, e incluso mayor de lo que podría explicarse en la eliminación del flujo sanguíneo hepático total. El tiempo medio de eliminación del 3-[(1R,2R)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol en humanos es aproximadamente 3,2 h; si la eliminación de 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol estaba limitada por el flujo sanguíneo hepático, podría esperarse un tiempo medio de eliminación de 2,2 h. De hecho, el tiempo medio de eliminación del

3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol era de aproximadamente 0,75 h.

Después de la administración intravenosa de dosis iguales, las concentraciones iniciales en plasma de 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol y de 3-[(1R,2R)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol son esencialmente idénticas, siempre que los dos enantiómeros se distribuyan similarmente. En consecuencia, el corto tiempo medio de eliminación del 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol puede explicarse sólo si su eliminación se produce en 5 veces el flujo sanguíneo hepático, lo que indica que están involucradas rutas de eliminación complementarias, presumiblemente no hepáticas.

10 Las eliminaciones del orden del gasto cardíaco pueden resultar del metabolismo extenso en el pulmón, ya que el gasto cardíaco completo pasa este órgano. Sin embargo, dado que no se conocen rutas de eliminación metabólicas específicas pulmonares que podrían esperarse que se aplicaran más al 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol que al 3-[(1R,2R)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol, esto parecía ser una explicación poco probable.

La otra posibilidad era que la alta eliminación se debía al proceso bioquímico estéreo-selectivo que se producía en la sangre misma. Si es así, podría esperarse que el 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol pero no el 3-[(1R,2R)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol pudiera metabolizarse de forma dependiente de la concentración, del tiempo y de la temperatura de la sangre humana completa.

Para comprobar la hipótesis, se extrajo sangre de voluntarios saludables, se heparinizó (concentración de heparina final 15 U/ml) y se adicionó 1 µM de 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol o 3-[(1R,2R)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol. Se mezcló en un mezclador rotatorio a 37°C en tubos de ensayo cerrados. La tasa de pérdida del compuesto añadido se determinó tomando alícuotas a intervalos regulares, centrifugando a 5.000g durante 5 minutos y analizando el sobrenadante.

Los sobrenadantes se alcalinizaron por adición de amoniaco acuoso al 25% (50 µl/ml plasma), se evaluaron con un estándar interno y se extrajeron dos veces con tert-butil metil éter (2 ml por ml de plasma). Las capas etéreas se combinaron y se secaron en una corriente de nitrógeno antes de reconstituirse en 150 µl de tampón cromatográfico (véase más abajo).

Todos los sobrenadantes de ensayo se analizaron por HPLC de fase inversa en una

columna Inertsil 5 ODS 2 (250 x 4,6 mm). El Sistema HPLC consistía en un equipo Dionex o Gynkotek. El auto-muestreador era una unidad GINA 50T (Gynkotek); el sistema de bombeo era del tipo P580A LPG (Gynkotek); la columna controló térmicamente a 30°C utilizando una unidad SHT 585 (Gynkotek). Los efluentes se
5 monitorearon en general para una emisión de fluorescencia a 300 nm después la excitación a 215 nm utilizando un detector RF 2000 (Dionex); la longitud de onda de excitación y emisión se eligieron para ser óptimas para el 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol o el 3-[(1R,2R)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol. Se evaluaron los cromatogramas utilizando el software Chromeleon
10 versión 6.11 (Dionex).

En general, las muestras se eluyeron utilizando una mezcla de disolvente isocrática. Se disolvió pentanosulfonato de sodio a 1,92 g/l (10 mM) = PSS; el ácido perclórico (PA) era al 60% p/v. Se hizo una mezcla que contenía 900 ml de PSS, 210 ml de metanol, 80 ml de tetrahidrofurano y 0,1 ml de PA, se dejó en reposo durante una
15 noche y se desgasificó antes de pasar por la columna. El efluente se pasó primero a través de un detector UV y después al detector de fluorescencia.

No se observó pérdida de 3-[(1R,2R)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol. Por el contrario, se observó una pérdida lineal del 35% del 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol agregado en el transcurso de una hora. Este valor es muy
20 cercano a la pérdida suplementaria de 50%/h (además de la tasa de glucuronidación esperada) necesario para explicar la eliminación *in vivo* humana. Cuando el mismo experimento se realizó a temperatura ambiente (24°C), se observó una pérdida de sólo el 7%; y a 6°C no se observó pérdida. Evidentemente, el proceso implicado era dependiente de la temperatura.

25 Con concentraciones en un exceso 1 µM de 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol, las pérdidas netas en sangre completa eran sub-lineales, sugiriendo que el proceso de eliminación era enzimático y evidentemente saturable a concentraciones por encima de 2 µM – aunque no a una concentración farmacológicamente relevante (< 1 µM). La sangre consiste en plasma, enzimas de
30 plasma y diversos tipos de células sanguíneas (eritrocitos, leucocitos, trombocitos, etc.). Se esperaba y se demostró que el 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol era estable en plasma. De los tipos de células sanguíneas, se esperaba que los trombocitos (plaquetas) tuvieran la mayor actividad enzimática relevante en SULT1A3, una sulfotransferasa.

35 Se preparó un plasma enriquecido con trombocitos (plaquetas) centrifugando sangre

a 400g durante 10 minutos, dado que éste precipita las células grandes (eritrocitos, leucocitos). La incubación del plasma enriquecido con trombocitos obtenido a partir de un volumen determinado de sangre fue capaz de provocar la pérdida de una cantidad de 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol (pero no de 3-
5 [(1R,2R)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol) equivalente a la observada en incubación en el volumen original de sangre completa de forma dependiente del tiempo, de la concentración y de la temperatura, sugiriendo que las pérdidas estaban causadas sólo por trombocitos. De la dependencia de la concentración de la tasa de reacción, la Km del proceso se estimó en 3,5 µM. Después de la incubación de ¹⁴C-
10 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol con sangre completa o plasma enriquecido con trombocitos, sólo se observó un único producto de reacción y éste se eluyó idénticamente en HLPC para el 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol-sulfato sintético.

La sulfotransferasa de trombocitos SULT1A3 conjuga y por consiguiente inactiva
15 aminas biogénicas sistémicas (dopamina, noradrenalina, serotonina). Estas aminas biogénicas son transportadas en los trombocitos por transportadores específicos que pueden ser inhibidos por diversos compuestos. Se demostró que la tasa de conjugación del 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol no estaba influida por los inhibidores del transporte de dopamina (cocaína, 10 µM; nomifensina,
20 10 µM; anfetamina, 100 µM) ni por los inhibidores del transporte de noradrenalina (fluoxetina, 10 µM), ni por los inhibidores del transporte de serotonina (desipramina, 100 µM). Además, no se observó acumulación de 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol-sulfato en pellets de trombocitos bajo cualquier condición. Por consiguiente, ni la importación de 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-
25 metilpropil]fenol hacia las células, ni la exportación del metabolito conjugado parecen requerir la ayuda de ninguno de estos transportadores.

Dado que no se observó acumulación de 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol-sulfato en trombocitos, es improbable que pueda afectar a la función de los trombocitos. Cuando la Km de la reacción (3,5 µM) supera con creces las
30 concentraciones fisiológicamente relevantes (<1 µM), el tasa de sulfatación se relacionará linealmente con la concentración de 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol. Además, será proporcional al recuento de trombocitos en sangre. Éste es típicamente de 1,5 – 3,0·10⁵ células/µl, aunque puede reducirse 10 veces en la trombocitopenia; esto puede ocurrir en enfermedades de la médula espinal,
35 después de la radioterapia o de la terapia citostática, o en el tratamiento con diuréticos, penicilina o estreptomina. En sujetos con trombopenia extrema, puede

asumirse que la eliminación metabólica de 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol se producirá predominantemente por glucuronidación a una tasa equivalente a la observada para el 3-[(1R,2R)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol, incrementando el tiempo medio de eliminación de 0,75 h a
5 aproximadamente 3 h.

En conclusión, el 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol se eliminó por una ruta nueva, la sulfatación por trombocitos. Esto garantiza que su tasa de eliminación sea muy alta, lo cual puede impedir que se acumule sistémicamente a concentraciones a las que podría evocar efectos farmacéuticos centrales generales.
10 Así, si se aplica localmente, especialmente a una dosis de tasa baja, es probable que sólo se produzcan efectos farmacológicos locales.

Ejemplo 2: La eficacia del 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol después de la administración del fármaco intratecal en un modelo animal de dolor nociceptivo agudo.

15 Los efectos antinociceptivos del 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol se evaluaron en la prueba Tail-flick de sacudida de la cola de baja intensidad después de la aplicación del fármaco localmente en la médula espinal de ratas.

Material y Métodos:

Animales: 160 ratas Sprague Dawley macho (200 a 260 g de peso corporal) de un
20 criador comercial (Janvier, Le Genest St Isle, France) se alojaron bajo condiciones estandarizadas: ritmo de luz/oscuridad (06:00-18:00h luz, 18:00-06:00 oscuridad); a temperatura ambiente 20-24°C; humedad relativa del aire 35-70%; 15 cambios de aire por hora, movimiento de aire < 0,2 m/s. A los animales se les proporcionó agua y alimento para ratas/ratón/hámster de Nohrlin (Bad Salzuflen, FRG) *ad libitum*. Se
25 mantuvieron en grupos de seis en jaulas Makrolon de tipo 4. Pasaron al menos 5 días entre el día de suministro y el día del ensayo.

Preparación Experimental: Los experimentos se realizaron utilizando un dispositivo Tail-flick de Rhema-Labortechnik (Hofheim Ts., FRG). Antes y después de la aplicación del fármaco, se enfocó un haz de calor radiante sobre la superficie dorsal
30 de la cola de las ratas, alrededor de 2 a 4 cm separada de la raíz. Durante la prueba, los animales se inmovilizaron. Se midió la latencia de la lámpara conectada para la retirada de la cola. La intensidad del haz de calor radiante se ajustó al 40% del valor máximo, de modo que se obtuvo un valor de ensayo promedio de 4,5-9 s para cada

grupo de animales. Solamente los animales que mostraron una latencia antes de la prueba de 15 s o menos y cuyos valores antes de la prueba no difirieron en más de 2 s se utilizaron para el ensayo. Para evitar el daño del tejido, el haz de calor radiante se apagaba después 30 s si la cola no se retiraba. Los animales se
5 ensayaron durante 10, 20, 30, 60, 90 y 120 minutos para la aplicación de la administración intratecal de 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol bajo anestesia de éter ligera, por inyección entre L1 y L3. El grupo de control se trató con una solución salina al 0,9%.

Análisis de datos: Las latencias individuales se calcularon como el porcentaje del
10 Efecto Posible Máximo (%MPE) de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\%MPE = (\text{latencia-VTM}) / (30\text{s-VTM}) \cdot 100\%$$

VTM: valor promedio antes de la prueba, 30 s: valor de corte.

Los datos se expresaron como media \pm error estándar de la media del grupo de animales respectivo.

15 Resultados: Después de la administración intratecal (i.t.) de 3,15 $\mu\text{g}/\text{animal}$, el 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol indujo un efecto antinociceptivo de larga duración que alcanzó un máximo de $59,71 \pm 2,94$ %MPE 20 min después de la aplicación, como se muestra en la Figura 1. Las latencias de retiro de la cola se expresaron como porcentaje del efecto posible máximo (%MPE). Los animales
20 control se inyectaron i.t. con una solución salina. Los datos se expresan como media \pm el error estándar de la media (n=10).

Reivindicaciones

1. 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o la inhibición local del dolor, caracterizado porque se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol o de una sal fisiológicamente aceptable del mismo a un sujeto que lo necesite en un espacio que está esencialmente libre de trombocitos seleccionado de entre el grupo consistente en los espacios intratecal, epidural e intracerebroventricular, caracterizado porque
 - la administración de dicha composición no resulta en ningún efecto secundario mediado periférica o supraespinalmente y
 - dicho sujeto es un humano.
2. 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha composición es administrada en el espacio intratecal del sujeto.
3. 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 2, caracterizado porque dicha composición es administrada por una bomba intratecal.
4. 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 3, caracterizado porque dicha bomba está implantada en el sujeto.
5. 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha composición se administra en el espacio epidural del sujeto.
6. 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 5, caracterizado porque se administra vía un catéter epidural.
7. 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 6, caracterizado porque dicho catéter epidural es un catéter permanente o temporal.
8. 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 5, caracterizado porque

dicha composición es administrada por una bomba.

9. 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde dicho dolor a ser tratado es un dolor asociado al parto.
- 5 10. 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, caracterizado porque dicho dolor a tratar es dolor crónico o dolor por cáncer.
- 10 11. 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque la composición se administra en el espacio epidural o intratecal del sujeto como una dosis seleccionada del grupo consistente en una única dosis de bolo, una dosis de bolo intermitente y una dosis de infusión continua.
- 15 12. 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 2, caracterizado porque la composición se administra en combinación con uno o más de otros fármacos que son adecuados para la administración en el espacio intratecal.
- 20 13. 3-[(1S,2S)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 5, caracterizado porque la composición se administra en combinación con uno o más de otros fármacos que son adecuados para la administración en el espacio epidural.

Ensayo Tail-flick de baja intensidad, rata, administración medicamento intratecal

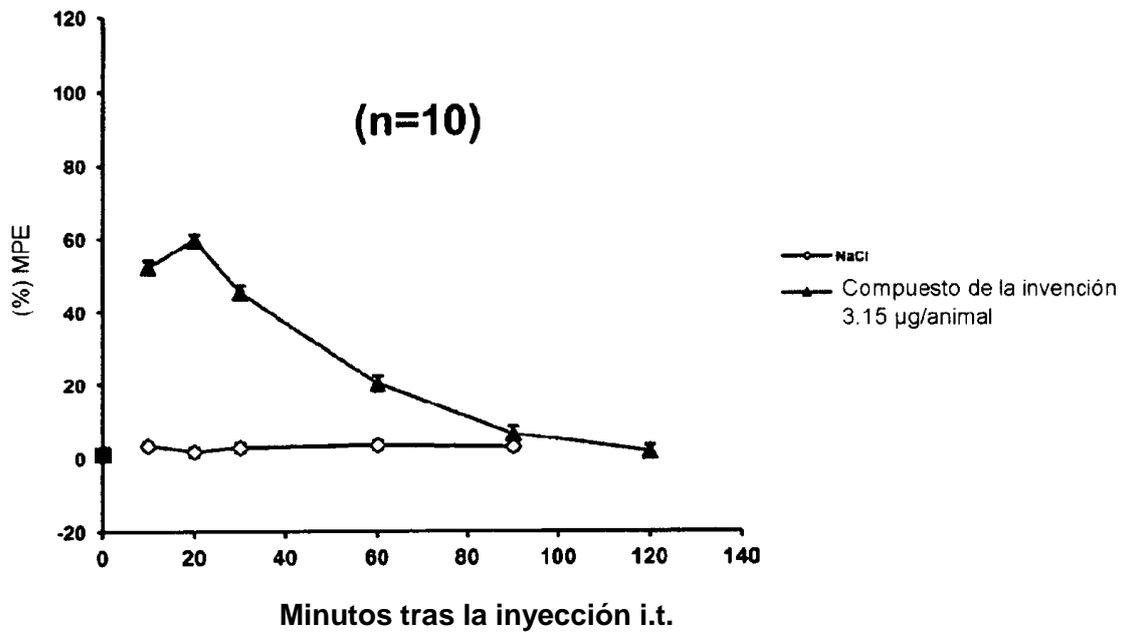


Figura 1