

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 665 042**

51 Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01) **A61P 25/02** (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01) **A61P 29/02** (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/4453 (2006.01)
A61K 31/451 (2006.01)
A61K 31/4515 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01)
A61K 31/5415 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.02.2009 PCT/EP2009/001109**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.08.2009 WO09103487**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.02.2009 E 09712762 (5)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018 EP 2254579**

54 Título: **Uso de compuestos que se unen a ligandos del receptor sigma para el tratamiento del dolor neuropático que se desarrolla como consecuencia de la quimioterapia**

30 Prioridad:

18.02.2008 EP 08384001
08.05.2008 EP 08008682

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.04.2018

73 Titular/es:

LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A. (100.0%)
Avda Mare de Déu de Montserrat 221
08041 Barcelona, ES

72 Inventor/es:

BAEYENS-CABRERA, JOSÉ MANUEL;
BUSCHMANN, HELMUT, H.;
VELA-HERNANDEZ, JOSÉ-MIGUEL;
ZAMANILLO-CASTANEDO, DANIEL y
NIETO-LÓPEZ, FRANCISCO RAFAEL

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 665 042 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso de compuestos que se unen a ligandos del receptor sigma para el tratamiento del dolor neuropático que se desarrolla como consecuencia de la quimioterapia

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere al uso de compuestos que se unen al receptor sigma para el tratamiento o la prevención del dolor neuropático resultado de la quimioterapia.

Antecedentes de la invención

- 10 El tratamiento de las afecciones dolorosas es de gran importancia en medicina. Existe actualmente una necesidad en todo el mundo de una terapia adicional del dolor. El requerimiento apremiante de un tratamiento específico de afecciones dolorosas está documentado en el gran número de trabajos científicos que han aparecido recientemente en el campo de la analgesia aplicada.

- 15 DOLOR se define por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés) como "una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada al daño tisular real o potencial, o que se describe en términos de dicho daño" (IASP, *Classification of chronic pain*, 2^{da} Edición, IASP Press (2002), 210). Aunque el dolor siempre es subjetivo, se pueden clasificar sus causas o síndromes. Los subtipos de dolor más relevantes que se analizan en la presente invención son dolor neuropático, alodinia, hiperalgesia y, especialmente, neuropatía periférica.

El documento WO 2007/025613 describe el uso de compuestos que se unen a receptores sigma para tratar el dolor asociado a la diabetes.

- 20 El documento WO 2006/010587 desvela el uso de compuestos que se unen a receptores sigma para tratar la alodinia mecánica inducida por la capsaicina o un estímulo mecánico (filamentos de Von Frey).

Por otra parte, el cáncer y sus terapias asociadas son algunas de las mayores preocupaciones sanitarias en el mundo. La quimioterapia, en combinación con, o como alternativa a la cirugía, es el procedimiento de elección en la mayoría de los casos, para controlar o ayudar a pacientes afectados por carcinomas.

- 25 La quimioterapia se define como el uso de sustancias químicas para tratar la enfermedad y, en el sentido de la presente invención, se refiere principalmente al uso de fármacos citotóxicos, denominados fármacos quimioterápicos, para tratar el cáncer. La quimioterapia en el tratamiento contra el cáncer consiste en una combinación personalizada de fármacos de quimioterapia potentes, diseñados para retardar el crecimiento rápido del tumor canceroso, encoger tumores, destruir células cancerosas y prevenir la propagación del cáncer. Los fármacos quimioterápicos previenen la replicación de las células en la manera fuera de control típica en la que las células cancerosas se dividen.

- 30 La neurotoxicidad periférica es una complicación químicamente significativa de la quimioterapia contra el cáncer. Para varios de los fármacos más eficaces (por ejemplo, taxanos, alcaloides de la vinca, cisplatino, bortezomib, talidomida y lenolidamida), la neurotoxicidad es limitante de la dosis y, algunas veces, conduce a la terminación de la terapia de otro modo exitosa (Polomano y Bennett, 2001; Park y col., 2008). Puesto que estos fármacos son el tratamiento de elección para una multitud de malignidades hemáticas y tumores sólidos, cientos de miles de pacientes se ven afectados cada año. Las anomalías sensoriales de la neurotoxicidad evocada por antineoplásicos varían de parestesia o disestesia leve en muchos pacientes y, en algunos, en neuropatía periférica dolorosa crónica (Quasthoff y Hartung, 2002). La aparición y la gravedad de la neuropatía es dependiente de la intensidad de una dosis única, de la duración del tratamiento, de la dosis acumulativa, del tratamiento anterior o simultáneo con otros fármacos neuropáticos y de afecciones coexistentes tales como diabetes y uso de alcohol (Alberts y col., 1995; Postma y col., 1995; Forsyth y col., 1997; Quasthoff y Hartung, 2002). Se sabe en la técnica que el dolor neuropático, la alodinia, la hiperalgesia y, especialmente, la neuropatía periférica, se desarrollan en un número considerable de casos como resultado de la quimioterapia. Estos son síntomas muy específicos que surgen de la neurotoxicidad del fármaco quimioterápico. El tratamiento de estos síntomas es crucial para conservar la calidad de vida de los pacientes afectados (Mielke y col., 2006; Park y col., 2008; Argyriou y col., 2008). Desafortunadamente, todavía ha de encontrarse un tratamiento eficaz para la neuropatía periférica inducida por quimioterapia (Wolf y col., 2008).

- 45 - Epstein y col. (*Oral Oncology* 37 (2001) 632-637) describe el efecto analgésico de un aclarado con doxapina en dolor de la mucosa oral debido a la terapia contra el cáncer.
50 - Hammack y col. (*Pain* 98 (2001) 195-203) publicaron que la nortriptilina ha intentado, pero no ha conseguido, mostrar un efecto clínico significativo sobre la neuropatía relacionada con la quimioterapia.

- 55 Por tanto, el objetivo de la presente invención es proporcionar una nueva forma de tratamiento para el dolor neuropático, la alodinia, la hiperalgesia y especialmente la neuropatía periférica, que se desarrollan como una consecuencia de la quimioterapia.

La presente invención demuestra sorprendentemente que la administración de un compuesto que se une al receptor sigma es altamente eficaz para el tratamiento del dolor neuropático, la alodinia o la hiperalgesia que se desarrollan después de la quimioterapia. Este beneficio de la invención es más evidente cuando el ligando sigma es específicamente un antagonista del receptor sigma en forma de un antagonista (neutro), un agonista inverso o un antagonista parcial. Aún más sorprendentemente la presente invención demuestra que la coadministración de un ligando sigma y un fármaco quimioterápico previenen el inicio del dolor asociado frecuentemente a la quimioterapia.

La presente invención se refiere al uso de un compuesto que se une al receptor sigma - con un valor de CI_{50} de ≤ 50 nM - para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor que se desarrolla como consecuencia de la quimioterapia. La presente invención también se refiere al uso de un compuesto que se une al receptor sigma para la producción de un medicamento para la prevención o tratamiento de dolor que se desarrolla como consecuencia de la quimioterapia. Preferentemente, el dolor que se trata es dolor neuropático, alodinia o hiperalgesia. Más preferentemente, el dolor que se trata es dolor neuropático periférico, alodinia, causalgia, hiperalgesia, hiperestesia, hiperpatía, neuralgia, neuritis o neuropatía.

En una realización preferida de la invención, el compuesto que se une al receptor sigma se usa para la prevención del desarrollo del dolor que se desarrolla como consecuencia de la quimioterapia.

En otra realización preferida de la invención, el compuesto que se une al receptor sigma se usa para el tratamiento de dolor que se desarrolla como consecuencia de la quimioterapia.

“Quimioterapia”, en el sentido de la presente invención, se define como el uso de un fármaco quimioterápico para el tratamiento del cáncer, tumores o neoplasia maligna.

“Que se desarrolla como consecuencia de la quimioterapia” de acuerdo con la presente invención se define como: a) que se desarrolla después o con el inicio de la terapia y b) que coincide de esta manera con o después del uso de un fármaco quimioterápico. Por tanto, el síntoma que se trata está provocado probablemente por, o se debe a, la toxicidad, citotoxicidad o especialmente, la neurotoxicidad periférica, del fármaco quimioterápico.

“Fármacos quimioterápicos” en el sentido de la presente invención son compuestos usados en quimioterapia, especialmente aquellos que deterioran la mitosis (división celular) mediante el direccionamiento eficaz a células de división rápida. Como estos fármacos provocan daño a las células, se denominan citotóxicos. Algunos fármacos provocan que las células experimenten apoptosis (denominada “suicidio celular”). Son fármacos quimioterápicos preferidos en el sentido de la presente invención fármacos derivados de platino, especialmente los derivados de platino cisplatino, carboplatino y oxaliplatino; alcaloides vegetales y terpenos (terpenoides). Son fármacos quimioterápicos preferidos adicionales en el sentido de la presente invención bortezomib, talidomida y sus derivados, especialmente lenolidamida.

“Alcaloides vegetales” (y terpenoides) son alcaloides derivados de plantas que bloquean la división celular mediante la prevención de la función de los microtúbulos. Puesto que los microtúbulos son vitales para la división celular, su inhibición también detiene la mitosis celular. Los ejemplos principales de alcaloides vegetales son alcaloides de la vinca y taxanos.

Los “alcaloides de la vinca” se unen a sitios específicos en la tubulina, inhiben el ensamblaje de la tubulina en microtúbulos (fase M del ciclo celular). Derivan del bigaro de Madagascar, *Catharanthus roseus* (anteriormente conocida como *Vinca rosea*). Los alcaloides de la vinca incluyen Vincristina, Vinblastina, Vinorelbina y Vindesina.

Los “taxanos” derivan del árbol del tejo del Pacífico, *Taxus brevifolia*. Los taxanos potencian la estabilidad de los microtúbulos, previniendo la separación de los cromosomas durante la anafase. Los taxanos incluyen Paclitaxel y Docetaxel.

Son ejemplos de fármacos quimioterápicos (por sus marcas registradas), incluyendo (Taxol^{MR}), Iressa, Gefitinib y Xyotax:

Ácido 13-cis-Retinoico, 2-CdA, 2-Clorodeoxiadenosina, 5-fluorouracilo 5-FU, 6-Mercaptopurina, 6-MP, 6-TG 6-Tioguanina, Abraxano, Accutane®, Actinomicina-D, Adriamicina®, Atracil®, Agrylin®, Ala-Cort®, Aldesleukina, Alemtuzumab, ALIMTA, Alitretinoína, Alkaban-AQ®, Alkeran®, ácido todo-transretinoico, interferón alfa, Altretamina, Ametopterina, Amifostina, Aminoglutetimida, Anagrelida, Anandron®, Anastrozol, Arabinosilicatosina, Ara-C, Aranesp®, Aredia®, Arimidex®, Aromasin®, Arranon®, Trióxido arsénico, Asparaginasa, ATRA, Avastin®, Azacitidina, BCG, BCNU, Bevacizumab, Bexaroteno, BEXXAR®, Bicalutamida, BiCNU, Blenoxane®, Bleomicina, Bortezomib, Busulfán, Busulfex®, C225, Leucovorina de calcio, Campath®, Camptosar®, Camptotecina-11, Capecitabina, Carac TM, Carboplatino, Carmustina, oblea de Carmustina, Casodex®, CC-5013, CCNU (o), CDDP (t), CeeNU (t), Cerubidina (t), cetuximab, Clorambucilo, Cisplatino, Factor Citrovorum, Cladribina, Cortisona, Cosmegen (t), CPT-11 (o), Ciclofosfamida, Citadren (t), Citarabina, Citarabina liposómica, Cytosar-U (t), Cytoxan®, Dacarbazina, Dactinomicina, Darbepoyetina alfa, Daunomicina, Daunorrubicina, clorhidrato de Daunorrubicina (t), Daunorrubicina liposómica, DaunoXoma (t), Decadrón, Delta-Cortef (t), Deltasona (t), Denileukin diftitox, DepoCyt (t), Dexametasona, Acetato de dexametasona, fosfato de sodio de dexametasona, Dexasona (t), Dexrazoxana, DHAD (o), DIC (t), Diodes (t), Docetaxel, Doxil (t),

Doxorrubicina, Doxorrubicina liposómica, Droxia (t), DTIC, DTIC-Dome (t), Duralone (t), Efudex (t), Eligard (t), Ellence (t), Eloxatin (t), Elspar (t), Emcyt (t), Epirubicina, Epoyetina alfa, Erbitux, Erlotinib, L-asparaginasa de Erwinia (t), Estramustina, Etiol, Etopofos (t), Etopósido, Fosfato de etopósido (t), Eulexina (t), Evista (t), Exemestano, Fareston (t), Faslodex (t), Femara®, Filgrastim, Floxuridina, Fludara (t), Fludarabina, Fluoroplex (t), Fluorouracilo, Fluorouracilo (crema), Fluoximesterona, Flutamida, Ácido Fólnico (o), FUDR (t), Fulvestrant, G-CSF (t), Gefitinib, Gemcitabina, Gemtuzumab ozogamicina, Gemzar (t), Gleevec™, oblea de Gliadel (t), GM-CSF (o), Goserelina, factor estimulante de colonias de granulocitos (t), Factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (o), Halotestina (t), Herceptina (t), Hexadrol (t), Hexalen (t), Hexametilmelamina (t), HMM (t), Hicantina (t), Hidrea (t), Acetato de Hidrocort (t), Hidrocortisona, Fosfato de sodio de hidrocortisona, Succinato de sodio de hidrocortisona, Fosfato de hidrocortona (t), Hidroxiurea, Ibritumomab, Ibritumomab Tiuxetán, Idamicina®, Idarrubicina Ifex®, IFN-alfa, Ifosfamida, IL-11, IL-2, Mesilato de imatinib, Carboxamida de Imidazol, Interferón-alfa, Interferón-Alfa-2b (conjugado de PEG) (o), Interleucina-2 (t), Interleucina-11 (o), Intron A® (interferón-alfa-2b), Iressa®, Irinotecán, Isotretinoína, Kidrolasa (t), Lanacort (t), L-asparaginasa (t), LCR (o), Lenalidomida (Lenolidamida), Letrozol, Leucovorina, Leukerán (t), Leucina (t), Leuprolida, Leucrocristina (o), Leustatina (t), Ara-C liposómico (t), Liquid Pred (t), Lomustina, L-PAM (o), L-Sarcolisina (o), Lupron (t), Lupron Depot (t), Matulane (t), Maxidex (t), Mecloretamina, Clorhidrato de Mecloretamina, Medralona (t), Medrol®, Megace (t), Megestrol, Acetato de Megestrol (o), Melfalano, Mercaptopurina, Mesna, Mesnex (t), Metotrexato, Metotrexato Sódico (o), Metilprednisolona, Meticorten (t), Mitomicina, Mitomicina-C (o), Mitoxantrona, M-Prednisol (t), MTC (o), MTX (o), Mustargen (t), Mustina, Mutamicina (t), Myleran (t), Mylocel (t), Mylotarg (t), Navelbina (t), Nelarabina, Neosar (t), Neulasta (t), Neumega (t), Neupogen (t), Nexavar®, Nilandron (t), Nilutamida, Nipent®, Mostaza nitrogenada (o), Novaldex (t), Novantrona (t), Octreótido, acetato de octreótido (o), Oncospar (t), Oncovin (t), Ontak (t), Onxal (t), Oprevelkin, Orapred (t), Orasone (t), Oxaliplatino, Paclitaxel, Proteína uneda de Paclitaxel, Pamidronato, Panretin (t), Paraplatin (t), Padiapred (t), Interferón PEG, Pegaspargasa, Pegfilgrastim, PEG-INTRON (t), PEG-L-asparaginasa, PEMETREXED, Pentostatina, Mostaza de Fenilalanina (o), Platinol (t), Platinol-AQ (t), Prednisolona, Prednisona, Prelona (t), Procarbazona, PROCRIT®, Proleukin (t), Prolifeprospan 20 con implante de Carmustina (t), Purinetol (t), Raloxifeno, Revlimid®, Rheumatex (t), Rituxan (t), Rituximab, Roferon-A®, (interferón-alfa-2a) Rubex (t), Clorhidrato de Rubidomicina (t), Sandostatín®, Sandostatín LAR (t), Sargramostim, Solu-Cortef (t), Solu-Medrol (t), Sorafenib, STI-571, Streptozocina, SIM 1248, Sunitinib, Sutent®, Tamoxifeno, Tarceva®, Targretin (t), Taxol®, Taxotere (t), Temodar®, Temozolomida, Tenipósido, TESPÁ (o), Talidomida, Thalomid®, TheraCys (t), Tioguanina, Tioguanina Tabloid (t), Tiofosfoamida (o), Tioplex (t), Tiotepa, TICE®, Toposar (t), Topotecán, Toremifeno, Tositumomab, Trastuzumab, Tretinoína, Trexall (t), Trisenox (t), TSPA (o), VCR (o), Velban (t), Velcade®, VePesid (t), Vesanoide (t), Viadur (t), Vidaza (t), Vinblastina, Sulfato de Vinblastina (o), Vincasar Pfs (t), Vincristina, Vinorelbina, Tartrato de vinorelbina (o), VLB (o), VM-26 (o), VP-16 (t), Vumon (t), Xeloda®, Xyotax, Zanosar (t), Zevalin™, Zinecard (t), Zoladex®, Ácido zoledrónico y Zometa®.

Otros fármacos usados en la terapia contra el cáncer (sobre todo como quimioterápicos) son:

(como marcas registradas): Aldara, Alimta, Androcur, Arimidex, Borea, Caelyx, Camppto, Casodex, Decapeptyl, Eloxatin, Eutirox, Faslodex, Femara, Gemzar, Gonapeptyl, Grisetin, Herceptin, Isovoin, Lysodren, Megefren, Metvix, Navelbine, Novaldex, Novantrone, Paraplatin, Procrin, Prostacur, Suprefac, Tamoxifeno Funk, Taxol, Taxotere, Testex, Elmu/Prolongatum, Tomudex, Utefos, Vepesid, Xeloda, Zoladex;

(como compuestos activos): Anastrozol, Bicalutamida, Buserelina, Capecetabina, Cisplatino, carboplatino, Desoxorrubicina, Docetaxel, Etopósido, Fulvestrant, Gemcitabina, Goserelina, Irinotecán, Letrozol, Leuprorelina, Megestrol, Mitotano, Mitoxantrona, Oxaliplatino, Paclitaxel, Pemetrexed, Raltitrexed, Tamoxifeno, Tegafur, Triptorelina, Vincristina, Vinblastina, Vinorelbina y Vindesina.

El paclitaxel (Taxol®) es uno de los fármacos antineoplásicos más eficaces y comúnmente usados para el tratamiento de tumores sólidos. Tiene dos efectos secundarios graves, la mielosupresión y la neurotoxicidad periférica. El factor estimulante de colonias de granulocitos contrarresta eficazmente la neutropenia en la mayoría de pacientes. Sin embargo, no existen terapias aceptables para prevenir o minimizar el daño nervioso, haciendo de la neurotoxicidad un efecto secundario limitante de la dosis significativo (Rowinsky y col., 1993a, b; Wasserheit y col., 1996; Gordon y col., 1997; Mielke y col., 2006). La neurotoxicidad inducida por Paclitaxel se presenta normalmente como una neuropatía sensorial, siendo las quejas más comunes entumecimiento, escozor, dolor urente y alodinia al frío (Rowinsky y col., 1993a; Chaudhry y col., 1994; Forsyth y col., 1997; Dougherty y col., 2004). Los síntomas sensoriales comienzan por lo general de manera simétrica en los pies, pero algunas veces aparecen simultáneamente en ambas manos y pies (Rowinsky y col., 1993a; Quasthoff y Hartung, 2002; Mielke y col., 2006). Un número clínicamente significativo de pacientes con neuropatía inducida por paclitaxel experimentan dolor neuropático. Por ejemplo, en un estudio de 27 pacientes tratados con dosis de paclitaxel de 135, 175 y 250-300 mg/m², los síntomas neuropáticos ocurrieron en el 50, el 79 y el 100 % de pacientes, progresando a la neurotoxicidad limitante de la dosis en el 0, el 21 y el 71 % de pacientes respectivamente (Postma y col., 1995).

“Dolor neuropático” se define por la IASP como “dolor iniciado o provocado por una lesión o disfunción primaria en el sistema nervioso” (IASP, *Classification of chronic pain*, 2^{da} Edición, IASP Press (2002), 210). Para los fines de la presente invención esta expresión se va a tratar como sinónimo de “Dolor Neurógeno” que se define por la IASP como “dolor iniciado o provocado por una lesión primaria, disfunción o perturbación transitoria en el sistema nervioso

periférico central". El dolor neuropático de acuerdo con la presente invención se restringe al dolor neuropático resultado de la quimioterapia, lo que significa que es provocado por el uso de un fármaco quimioterápico en quimioterapia. La causa más probable de este dolor es la neurotoxicidad del fármaco quimioterápico y, más específicamente, su neurotoxicidad periférica.

5 De acuerdo con la IASP "alodinia" se define como "un dolor debido a un estímulo que normalmente no provoca dolor" (IASP, *Classification of chronic pain*, 2^{da} Edición, IASP Press (2002), 210). De acuerdo con la IASP "dolor neuropático periférico" se define como "un dolor iniciado provocado por una lesión primaria o disfunción en el sistema nervioso periférico" y "dolor neurogénico periférico" se define como "un dolor iniciado provocado por una lesión primaria, disfunción o perturbación transitoria en el sistema nervioso periférico" (IASP, *Classification of chronic*
10 *pain*, 2^{da} Edición, IASP Press (2002), 213).

De acuerdo con la IASP "causalgia" se define como "un síndrome de dolor urente, alodinia e hiperpatía sostenido después de una lesión nerviosa traumática, combinada frecuentemente con disfunción vasomotora y sudomotora y cambios tróficos posteriores" (IASP, *Classification of chronic pain*, 2^{da} Edición, IASP Press (2002), 210).

15 De acuerdo con la IASP "hiperalgesia" se define como "una respuesta incrementada a un estímulo que es normalmente doloroso" (IASP, *Classification of chronic pain*, 2^{da} Edición, IASP Press (2002), 211).

De acuerdo con la IASP "hiperestesia" se define como "sensibilidad incrementada a la estimulación, que excluye los sentidos" (IASP, *Classification of chronic pain*, 2^{da} Edición, IASP Press (2002), 211).

20 De acuerdo con la IASP "hiperpatía" se define como "un síndrome doloroso caracterizado por una reacción anormalmente dolorosa a un estímulo especialmente un estímulo repetitivo, así como también un umbral incrementado" (IASP, *Classification of chronic pain*, 2^{da} Edición, IASP Press (2002), 212).

La IASP se basa en la siguiente diferencia entre "alodinia", "hiperalgesia" e "hiperpatía" (IASP, *Classification of chronic pain*, 2^{da} Edición, IASP Press (2002), 212):

Alodinia	Umbral disminuido	Diferente modo de estímulo y respuesta
Hiperalgnesia	Respuesta incrementada	Proporción de estímulo y respuesta son lo mismo
Hiperpatía	Umbral elevado Respuesta incrementada	Proporción de estímulo y respuesta puede ser la misma o diferente

De acuerdo con la IASP "neuralgia" se define como "dolor en la distribución de un nervio o nervios" (IASP, *Classification of chronic pain*, 2^{da} Edición, IASP Press (2002), 212).

25 De acuerdo con la IASP "neuritis" se define como "inflamación de un nervio o nervios" (IASP, *Classification of chronic pain*, 2^{da} Edición, IASP Press (2002), 212).

De acuerdo con la IASP "neuropatía/neuritis" se define como "una perturbación de la función o cambio patológico en un nervio: en un nervio mononeuropatía, en varios nervios mononeuropatía múltiple, si es difusa y bilateral, polineuropatía" (IASP, *Classification of chronic pain*, 2^{da} Edición, IASP Press (2002), 212).

30 "El receptor o receptores sigma" como se usa en la presente solicitud son bien conocidos y se definen usando la siguiente cita: "el sitio de unión representa una proteína típica diferente de la familia opioide, NMDA, dopaminérgica y otras familias de neurotransmisores o receptores de hormonas conocidas" (G. Ronsisvalle y col., *Pure Appl. Chem.* 73, 1499-1509 (2001)). Los datos farmacológicos basados en los estudios de unión del ligando, la distribución anatómica y las características bioquímicas distinguen por lo menos dos subtipos de receptores σ (R. Quiron y col.,
35 *Trends Pharmacol. Sci.* 13, 85-86 (1992); M.L.Leitner, *Eur. J. Pharmacol.* 259, 65-69 (1994); S.B. Hellewell y W.D. Bowen; *Brain Res.* 527, 244-253 (1990)) (G. Ronsisvalle y col., *Pure Appl. Chem.* 73, 1499-1509 (2001)). Las secuencias de proteína de los receptores sigma (Sigma 1 (σ_1) y Sigma 2 (σ_2)) se conocen en la técnica (por ejemplo, Prasad, P.D. y col., *J. Neurochem.* 70 (2), 443-451 (1998)). Muestran una afinidad muy alta a diversos analgésicos (por ejemplo, pentazocina).

40 "Compuesto o compuestos que se unen al receptor sigma" o "ligando sigma" como se usa en la presente solicitud se definen como un compuesto que tiene un valor Cl_{50} de ≤ 50 nM. Adicionalmente, la expresión "compuesto o compuestos que se unen al receptor sigma" como se usa en la presente solicitud se define por tener al menos un ≥ 50 % de desplazamiento usando un radioligando 10 nM específico para el receptor sigma (por ejemplo, preferentemente pentazocina [3H]-(+)) por lo que el receptor sigma puede ser cualquier subtipo de receptor sigma.
45 Preferentemente, dichos compuestos se unen al subtipo de receptor sigma-1.

Los compuestos que se unen al receptor sigma, generalmente también denominados ligandos sigma, son bien conocidos en la técnica. Muchos de ellos se incluyen en la definición anterior "Compuesto o compuestos que se unen al receptor sigma". Aunque existen muchos usos conocidos para los ligandos sigma, tales como fármacos antipsicóticos, ansiolíticos, antidepresivos, tratamiento para el ictus, fármacos antiepilépticos y muchas otras indicaciones, que incluyen antimigrañoso y dolor general, no existe mención en la técnica de estos compuestos tan
50 útiles para el tratamiento de los síntomas de dolor que se desarrolla como consecuencia de la quimioterapia.

La Tabla 1 enumera algunos ligandos sigma conocidos en la técnica (que tienen una $Cl_{50} \leq 50$ nM). Algunos de estos compuestos se pueden unir al receptor sigma-1 y/o sigma-2. Estos ligandos sigma también incluyen sus respectivas sales, bases y ácidos.

Tabla 1

Oxalato de 4-(4-fluorobenzoil)-1-(4-fenilbutil)piperidina	
	HCl de 4'-cloro-3-alfa-(difenilmetoxi)tropano
Éster 2-{4-[3-(2-trifluorometil-fenotiazin-10-il)-propil]-piperazin-1-il}-etilico del ácido 4-furan-2-ilmetil-piperazina-1-carboxílico	
	Astemizol
	DiHBr de BD 1008
BD-1047	BD-1063
Fosfato de Benproperina	
	HCl de Bromhexina
	Bromperidol
DiHBr de cis-(+/-)-N-metil-N-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-2-(1-pirrolidinil)ciclohexamina	
	diHCl de Flunarizina
DiHCl de GBR 12909	
DiHCl de GBR-12935	
	HCl de HEAT
	Tartrato de ifenprodilo
Maleato de L-693.403	
HCl de L-741.742	
	HCl de lobelina
diHCl de lomerizina	
	HCl de MR 16728
	NE-100
	PAPP
HCl de RS 67333	
HCl de Safranina	
	Bromuro de tonzonio
	HCl de trifluoperidol
	Hemi-L-tartrato de trimeprazina

- 5 Preferentemente, la tabla anterior incluye también haloperidol reducido. El haloperidol reducido es un metabolito activo de haloperidol que se produce en seres humanos, muestra una alta afinidad (en el intervalo nanomolar bajo) para los receptores sigma-1 y produce un bloqueo irreversible de los receptores sigma-1 tanto en animales experimentales como en células humanas.

- 10 En la presente solicitud "más o menos" significa "aproximadamente", e ilustrativamente, el uso de la expresión "más o menos" indica que las dosificaciones ligeramente fuera de los intervalos citados pueden ser eficaces y seguras. Los compuestos que se "administran junto con compuestos que se unen al receptor sigma" o "en combinación con los compuestos que se unen al receptor sigma" se pueden administrar como parte de la misma composición, o se pueden administrar separadamente, al mismo tiempo o en tiempos separados en el mismo régimen terapéutico.
- 15 En relación con la presente invención "forma neutra" se refiere a ya sea una forma no iónica o a una forma cargada neutralmente neta, por ejemplo, un Zwitterion en su punto isoeléctrico.

El término “sal” de acuerdo con la presente invención se ha de entender como que significa cualquier forma del compuesto activo de acuerdo con la invención en la que este compuesto asume una forma iónica o se carga y, si es aplicable, también se acopla a un contraión (un catión o anión). Por “sal” también se ha de entender complejos del compuesto activo con otras moléculas y iones y, en particular, complejos que se forman a través de interacciones iónicas. Los ejemplos preferidos de sales incluyen aquellos formados por iones y moléculas de acetato, monotrifluoroacetato, sal de éster de acetato, citrato, formiato, picrato, bromhidrato, monobromhidrato, monoclorhidrato o clorhidrato.

La expresión “sal fisiológicamente aceptable” en el contexto de la presente invención se entiende como que significa una sal de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención que se toleran fisiológicamente por seres humanos y/o mamíferos.

El término “solvato” de acuerdo con la presente invención se ha de entender como que significa cualquier forma del compuesto activo de acuerdo con la invención que tiene otra molécula (más probablemente un solvente polar) unida a él a través de enlace no covalente. Los ejemplos de solvatos incluyen hidratos y alcoholatos, por ejemplo, metanolato.

El término “tratamiento” o “tratar” en el contexto de la presente memoria descriptiva significa la administración de un compuesto o formulación de acuerdo con la invención para prevenir, mejorar o eliminar uno o más síntomas asociados a dolor neuropático, hiperalgesia y/o alodinia.

Además, los términos “tratar” o “tratamiento” de acuerdo con la presente invención incluyen el tratamiento de síntomas de dolor neuropático, hiperalgesia y/o alodinia, la prevención o la profilaxis de las causas de los síntomas de dolor neuropático, hiperalgesia y/o alodinia.

De acuerdo con las diversas realizaciones de la invención, los compuestos que se unen al receptor sigma o las composiciones farmacéuticas que los comprenden, se pueden administrar, en forma de dosis unitaria, por vía intestinal, por vía enteral, por vía parenteral o por vía tópica, por vía oral, por vía subcutánea, por vía intranasal, por inhalación, por absorción oral, por vía intravenosa, por vía intramuscular, por vía percutánea, por vía intraperitoneal, por vía rectal, por vía intravaginal, por vía transdérmica, por vía sublingual, por vía bucal, por vía transmucosa. Las formas de dosificación administrativas pueden incluir lo siguiente: comprimidos, cápsulas, grageas, pastillas para chupar, parches, pastillas, geles, pastas, gotas, aerosoles, píldoras, polvos, licores, suspensiones, emulsiones, gránulos, pomadas, cremas, supositorios, inyecciones liofilizadas, composiciones inyectables, en suplementos alimenticios, barras nutricionales y alimenticias, jarabes, bebidas, líquidos, refrescos, etc., que podrían ser de preparación normal, de preparación de liberación retardada, de preparación de liberación controlada y de diversos sistemas de entrega de microgránulos, en suplementos alimenticios, barras nutricionales y alimenticias, jarabes, bebidas, líquidos, refrescos. En el caso de un comprimido, se pueden usar diversos vehículos conocidos en la técnica, por ejemplo, diluyente y absorbente tales como almidón, dextrina, sulfato de calcio, caolín, celulosa microcristalina, silicato de aluminio, etc.; agente humectante y adhesivos tales como agua, glicerina, polietilenglicol, etanol, propanol, mucilago de almidón, dextrina, jarabe, miel, solución de glucosa, goma arábiga, gelatina, carboximetilcelulosa sódica, goma laca, metilcelulosa, fosfato de potasio, polivinilpirrolidona, etc.; agente disgregante, tal como almidón seco, alginato, polvo de agar, laminarán, bicarbonato de sodio y ácido cítrico, carbonato de calcio, éster alifático de polioxietileno sorbitol, laurilsulfato de sodio, metilcelulosa, etilcelulosa, lactosa, sacarosa, maltosa, manitol, fructosa, diversos disacáridos y polisacáridos etc.; agente inhibidor de la disgregación, tal como sacarosa, triestearina, manteca de cacao, aceite hidrogenado; acelerador de absorción, tal como sal de amonio cuaternario, laurilsulfato de sodio, etc.; lubricante, tal como talco, sílice, almidón de maíz, estearato, ácido bórico, cera fluida, polietileno, etc. El comprimido se puede formular adicionalmente en un comprimido revestido, por ejemplo, comprimido revestido con azúcar, comprimido revestido con película, comprimido con revestimiento entérico, o comprimido de doble capa y comprimido de múltiples capas. En el caso de una píldora, se pueden usar diversos vehículos conocidos en la técnica, por ejemplo, eluyente y reabsorbente, tales como glucosa, lactosa, almidón, manteca de cacao, aceite vegetal hidrogenado, polivinilpirrolidona, caolín, talco, etc.; adhesivos, tal como goma arábiga, goma basora, gelatina, etanol, miel, azúcar líquida, pasta de arroz o pasta de harina etc.; agente disgregante, tal como polvo de agar, almidón seco, alginato, laurilsulfato de sodio, metilcelulosa, etilcelulosa. En caso de un supositorio, se pueden usar diversos vehículos conocidos en la técnica, por ejemplo, polietileno, lecitina, manteca de cacao, alcoholes superiores, ésteres de alcoholes superiores, gelatina, glicéridos semisintéticos, etc. En el caso de una cápsula, se pueden preparar al mezclar el compuesto que se une al receptor sigma como ingrediente activo con los vehículos mencionados anteriormente, seguido al colocar la mezcla en una cápsula de gelatina dura o cápsula blanda. También, el compuesto que se une al receptor sigma se puede aplicar en las siguientes formas de dosificación: microcápsulas, suspensión en una fase acuosa, cápsula dura o inyección. El en caso de una inyección, tal como licor, emulsión, inyección liofilización y suspensión, se pueden usar todos los diluyentes comunes en la técnica, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, alcohol isoestearílico oxietilado, alcohol isoestearílico polioxidado, éster alifático de polioxietileno sorbitol, etc. Además, a fin de obtener una inyección isotónica, se puede añadir una cantidad adecuada de cloruro de sodio, glucosa o glicerina en la preparación, así como también un cosolvente regular, solución tamponante, agente de ajuste de pH, etc. Además, se pueden añadir un agente colorante, antiséptico, perfume, correctivos, agente edulcorante alimenticio u otros materiales a la preparación farmacéutica si es necesario.

En ciertas realizaciones de la invención una formulación o composición farmacéutica puede contener un ingrediente activo (un compuesto que se une al receptor sigma) así como también opcionalmente al menos un material y/o aditivo adyuvante. En otras realizaciones de la invención la formulación o composición farmacéutica pueden contener opcionalmente uno o más ingredientes activos adicionales.

5 En ciertas realizaciones de la invención el material y/o aditivo adyuvante se pueden seleccionar específicamente entre agentes conservadores, emulsionantes y/o vehículos para la aplicación parenteral. La selección de estos materiales y/o aditivos adyuvantes y de las cantidades que se usan depende de cómo la composición farmacéutica se ha de aplicar. Los ejemplos de éstos incluyen formulaciones parenterales tales como formulaciones de aplicación subcutánea o intramuscular intravenosas, que también se podrían aplicar mediante otras vías de administración.

10 En ciertas realizaciones de la invención las vías de administración del compuesto que se une al receptor sigma incluyen inyección intramuscular, inyección intravenosa, inyección subcutánea, sublingual, bucal, parche a través de la piel, ingestión oral, bomba osmótica implantable, implantes de colágeno, aerosoles o supositorios.

15 En realizaciones alternativas de la invención los compuestos que se unen al receptor sigma se pueden administrar en una pauta de uno, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho, diecinueve, veinte o más dosis por día, solos o en combinación con otras medicaciones, en un intervalo de períodos de tiempo que incluyen pero no se limitan a períodos de uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce o más días; o durante un período de uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho o más meses.

20 En algunas realizaciones de la invención la eficacia de un curso de tratamiento de uno, dos, tres, cuatro, cinco o más dosis o uno, dos o tres días puede durar por hasta aproximadamente cinco, diez, quince, veinte, veinticinco o treinta. En otras realizaciones de la invención la dosificación se realiza únicamente una vez cada día o una vez cada dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, dieciséis, dieciocho, veinte, veinticuatro o más días.

25 De acuerdo con la presente divulgación, la dosificación del compuesto que se une al receptor sigma depende de una diversidad de factores, que incluyen la naturaleza y la gravedad de las enfermedades, el sexo, edad, peso y reacción individual del sujeto, el compuesto particular empleado, la vía y frecuencia de administración, etc. Los compuestos que se unen al receptor sigma o las composiciones farmacéuticas que los comprenden se pueden administrar en forma de dosis individual o dividida, por ejemplo, de una a cuatro dosis al día. Los expertos en la materia entenderán fácilmente e implementarán los cambios a los procedimientos de tratamiento ejemplificados en el presente documento que son necesarios o deseables para reflejar requerimientos terapéuticos variados.

30 En una realización altamente preferida de la invención el dolor neuropático es periférico.

35 De acuerdo con la IASP "dolor neuropático periférico" se define como "un dolor iniciado provocado por una lesión o disfunción primaria en el sistema nervioso periférico" y "dolor neurogénico periférico" se define como "un dolor iniciado provocado por una lesión primaria, disfunción, o perturbación transitoria en el sistema nervioso periférico" (IASP, *Classification of chronic pain*, 2^{da} Edición, IASP Press (2002), 213).

En otra realización preferida de la invención el dolor neuropático es alodinia.

De acuerdo con la IASP "alodinia" se define como "un dolor debido a un estímulo que no provoca normalmente dolor" (IASP, *Classification of chronic pain*, 2^{da} Edición, IASP Press (2002), 210).

En otra realización preferida de la invención el dolor neuropático es causalgia.

40 De acuerdo con la IASP "causalgia" se define como "un síndrome de dolor urente, alodinia e hiperpatía sostenidos después de una lesión nerviosa traumática, combinado frecuentemente con disfunción vasomotora y sudomotora y cambios tróficos posteriores" (IASP, *Classification of chronic pain*, 2^{da} Edición, IASP Press (2002), 210).

En otra realización preferida de la invención el dolor neuropático es hiperalgesia.

45 De acuerdo con la IASP "hiperalgesia" se define como "una respuesta incrementada a un estímulo que es normalmente doloroso" (IASP, *Classification of chronic pain*, 2^{da} Edición, IASP Press (2002), 211).

En otra realización preferida de la invención el dolor neuropático es hiperestesia.

De acuerdo con la IASP "hiperestesia" se define como "sensibilidad incrementada a la estimulación, que excluye los sentidos" (IASP, *Classification of chronic pain*, 2^{da} Edición, IASP Press (2002), 211).

En otra realización preferida de la invención el dolor neuropático es hiperpatía.

50 De acuerdo con la IASP "hiperpatía" se define como "un síndrome doloroso caracterizado por una reacción anormalmente dolorosa a un estímulo, especialmente un estímulo repetitivo, así como también un umbral incrementado" (IASP, *Classification of chronic pain*, 2^{da} Edición, IASP Press (2002), 212).

La IASP presenta la siguiente diferencia entre “alodinia”, “hiperalgesia” e “hiperpatía” (IASP, *Classification of chronic pain*, IASP Press (2002), 212):

Alodinia	Umbral disminuido	Diferencia del modo de estímulo y respuesta
Hiperalgnesia	Respuesta incrementada	La proporción de estímulo y respuesta es la misma
Hiperpatía	Umbral elevado respuesta incrementada	La proporción de estímulo y respuesta puede ser la misma o diferente

En otra realización preferida de la invención el dolor neuropático es neuralgia.

- 5 De acuerdo con la IASP “neuralgia” se define como “dolor en la distribución de un nervio o nervios” (IASP, *Classification of chronic pain*, 2^{da} Edición, IASP Press (2002), 212).

En otra realización preferida de la invención el dolor neuropático es neuritis.

De acuerdo con la IASP “neuritis” se define como “inflamación de un nervio o nervios” (IASP, *Classification of chronic pain*, 2^{da} Edición, IASP Press (2002), 212).

- 10 En otra realización preferida de la invención el dolor neuropático es neuropatía/neuritis.

De acuerdo con la IASP “neuritis” se define como “una interrupción de la función o cambio patológico en un nervio: en un nervio mononeuropatía, en diversos nervios mononeuropatía múltiple, si es difuso y bilateral, polineuropatía” (IASP, *Classification of chronic pain*, 2^{da} Edición, IASP Press (2002), 212).

En otra realización preferida de la invención el dolor neuropático es dolor orofacial.

- 15 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto que se une al receptor sigma opcionalmente en forma de su racemato, estereoisómeros puros, especialmente enantiómeros o diastereómeros o en forma de mezclas de estereoisómeros, especialmente enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezclado adecuada; en forma neutra, en forma de un ácido o base o en forma de una sal especialmente una sal fisiológicamente aceptable o en forma de un disolvente, especialmente un hidrato para el tratamiento de la alodinia que se desarrolla como consecuencia de la quimioterapia.
- 20

- Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto que se une al receptor sigma opcionalmente en la forma de su racemato, estereoisómeros puros, especialmente enantiómeros o diastereómeros o en forma de mezclas de estereoisómeros, especialmente enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla adecuada; en forma neutra, en forma de un ácido o base o en forma de una sal especialmente una sal fisiológicamente aceptable o en forma de un disolvente, especialmente un hidrato para la producción de un medicamento para el tratamiento de hiperalgnesia que se desarrolla como consecuencia de la quimioterapia.
- 25

- En una realización altamente preferida de la invención al menos un agente quimioterápico utilizado en quimioterapia se selecciona entre un derivado de platino, un alcaloide de la vinca o un taxano. En otra realización altamente preferida de la invención al menos un agente quimioterápico usado en la quimioterapia se selecciona entre un derivado de platino, un alcaloide de la vinca, un taxano, bortezomib, talidomida o sus derivados.
- 30

- En una realización altamente preferida de la invención al menos un agente quimioterápico usado en quimioterapia se selecciona entre el grupo que consiste en cisplatino, carboplatino y oxaliplatino; vincristina, vinblastina, vinorelbina y vindesina; paclitaxel y docetaxel. En otra realización altamente preferida de la invención al menos un agente quimioterápico usado en quimioterapia se selecciona entre el grupo que consiste en cisplatino, carboplatino y oxaliplatino; vincristina, vinblastina, vinorelbina y vindesina; paclitaxel y docetaxel; bortezomib; talidomida y lenolidamida.
- 35

Preferentemente, al menos un agente quimioterápico usado en quimioterapia es cisplatino.

Preferentemente, al menos un agente quimioterápico usado en quimioterapia es carboplatino.

Preferentemente, al menos un agente quimioterápico usado en quimioterapia es oxaliplatino.

- 40 Preferentemente, al menos un agente quimioterápico usado en quimioterapia es vincristina.

Preferentemente, al menos un agente quimioterápico usado en quimioterapia es vinblastina.

Preferentemente, al menos un agente quimioterápico usado en quimioterapia es vinorelbina.

Preferentemente, al menos un agente quimioterápico usado en quimioterapia es vindesina.

Preferentemente, al menos un agente quimioterápico usado en quimioterapia es paclitaxel.

Preferentemente, al menos un agente quimioterápico usado en quimioterapia es docetaxel.

Preferentemente, al menos un agente quimioterápico usado en quimioterapia es bortezomib.

Preferentemente, al menos un agente quimioterápico usado en quimioterapia es talidomida.

Preferentemente, al menos un agente quimioterápico usado en quimioterapia es lenolidamida.

5 La presente invención también incluye procedimientos (no reivindicados) para el tratamiento de un paciente o un mamífero, incluyendo un ser humano, que padece dolor neuropático que se desarrolla como consecuencia de la quimioterapia que implica el uso de un compuesto que se une al receptor sigma, opcionalmente en forma de su racemato, estereoisómeros puros, especialmente enantiómeros o diastereómeros o en forma de mezclas de estereoisómeros, especialmente enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación adecuada; en forma neutra, en forma de un ácido o base o en forma de una sal, especialmente una sal fisiológicamente aceptable, o en forma de un solvato, especialmente un hidrato. Un procedimiento preferido (no reivindicado) de tratamiento de acuerdo con la presente invención comprende la aplicación de un compuesto que se une al receptor sigma seleccionado de entre las Tablas 1 o 2 o de otra manera mencionado en el presente documento para un paciente o mamífero que se somete o que está a punto de someterse a quimioterapia. También se prefiere si el procedimiento (no reivindicado) de tratamiento comprende aplicar al menos un agente quimioterápico seleccionado entre un derivado de platino, un alcaloide de la vinca o un taxano; especialmente si al menos un agente quimioterápico se selecciona entre el grupo que consiste en cisplatino, carboplatino y oxaliplatino; vincristina, vinblastina, vinorelbina y vindesina; y paclitaxel y docetaxel. Se prefiere también si el procedimiento (no reivindicado) de tratamiento comprende aplicar al menos un agente quimioterápico seleccionado entre un derivado de platino, un alcaloide de la vinca, un taxano, bortezomib, talidomida o sus derivados; especialmente si al menos un agente quimioterápico se selecciona entre el grupo que consiste en cisplatino, carboplatino y oxaliplatino; vincristina, vinblastina, vinorelbina y vindesina; paclitaxel y docetaxel; bortezomib; talidomida y lenolidamida.

El procedimiento (no reivindicado) de tratamiento de acuerdo con la presente invención incluye también la coadministración de un fármaco o fármacos quimioterápicos conjuntamente o en combinación con un compuesto que se une al receptor sigma durante la quimioterapia. La coadministración se puede realizar antes, durante o después de la quimioterapia. La coadministración también podrá ser periódica o ininterrumpida.

Otra realización altamente preferida de la invención es el tratamiento o la prevención del dolor que se desarrolla como consecuencia de la quimioterapia, en la que el compuesto que se une al receptor sigma se combina con al menos un fármaco quimioterápico (B) que forma una combinación de sustancia activa de dosis fija. Preferentemente, el fármaco quimioterápico (B) en esta combinación de sustancia activa se selecciona entre un derivado de platino, un alcaloide de la vinca o un taxano, especialmente si el fármaco quimioterápico (B) se selecciona entre cisplatino, carboplatino y oxaliplatino; vincristina, vinblastina, vinorelbina y vindesina; o paclitaxel y docetaxel. También se prefiere si el fármaco quimioterápico (B) en esta combinación de sustancia activa se selecciona entre un derivado de platino, un alcaloide de la vinca, un taxano, bortezomib, talidomida o sus derivados; especialmente si el fármaco quimioterápico (B) se selecciona entre cisplatino, carboplatino y oxaliplatino; vincristina, vinblastina, vinorelbina y vindesina; paclitaxel y docetaxel; bortezomib; o talidomida y lenolidamida.

Otra realización alternativa de la presente invención se refiere a un kit que comprende a compuesto que se une al receptor sigma, opcionalmente en forma de su racemato, estereoisómeros puros, especialmente enantiómeros y diastereómeros o en forma de mezclas de estereoisómeros, especialmente enantiómeros o diastereómeros; preferentemente en cualquier relación adecuada; en forma neutra, en forma de un ácido o base o en forma de una sal, especialmente una sal fisiológicamente aceptable o en forma de un solvato, especialmente un hidrato.

La región orofacial, la cara y boca, representan sitios de algunos de los dolores más comunes en el cuerpo. Estudios epidemiológicos han revelado la alta prevalencia de diversas afecciones dolorosas orofaciales tales como desórdenes temporomandibulares (DTM), síndrome de boca urente y dolores de cabeza, (Dworkin, 2001; Feinman y Newton-John, 2004; LeResche, 2001; Lipton y col., 2001). Muchas de las dificultades experimentadas por los médicos con el tratamiento de afecciones dolorosas orofacial agudas o crónicas que se originan a partir de una falta de reconocimiento y entendimiento de sus factores e interacciones complejos, a partir de incertidumbres de la etiología o patogenia de muchas de las afecciones, así como también la falta de información de la eficacia comparativa de los fármacos analgésicos en el dolor orofacial.

Por tanto, un aspecto preferido de la invención es el uso de un compuesto que se une al receptor sigma, opcionalmente en forma de su racemato, estereoisómeros puros, especialmente enantiómeros o diastereómeros o en forma de mezclas de estereoisómeros, especialmente enantiómeros o diastereómeros, o en cualquier relación de mezcla adecuada; en forma neutra, en forma de un ácido o base o en forma de una sal, especialmente una sal fisiológicamente aceptable, o en forma de un solvato, especialmente un hidrato para el tratamiento del dolor orofacial, preferentemente en forma de dolor neuropático, hiperalgesia o alodinia, más preferentemente en forma de dolor neuropático, hiperalgesia o alodinia, que se desarrollan como consecuencia de la quimioterapia.

Los siguientes ejemplos y figuras son meramente ilustrativos de ciertas realizaciones de la invención.

Ejemplos

Experimentos Farmacológicos

Recientemente, se han desarrollado modelos de neuropatía dolorosa inducida por paclitaxel en ratones y ratas. Estos modelos demostraron que la administración repetida de paclitaxel produjo hiperalgesia y alodinia mecánicas (Authier y col., 2000; Polomano y col., 2001; Dina y col., 2001 y 2004; Smith y col., 2004; Flatters y Bennett, 2004), alodinia al frío (Polomano y col., 2001; Smith y col., 2004; Flatters y Bennett, 2004) y en algunos estudios una hiperalgesia térmica (caliente) (Polomano y col., 2001; Dina y col., 2001; Flatters y Bennett, 2004); sin embargo, otros estudios no encontraron esta hiperalgesia térmica (Authier y col., 2000; Smith y col., 2004). No obstante, la neuropatía dolorosa inducida por paclitaxel en roedores representa un modelo interesante para someter a ensayo los efectos de los fármacos en el dolor neuropático inducido por quimioterapia.

FIGURAS:

Figura 1: Curso temporal de la alodinia al frío inducida por paclitaxel en ratones. Los animales se trataron una vez al día de los días 1 a 5 con paclitaxel (2 mg/kg) o su vehículo por vía intraperitoneal. La duración de la lamedura/mordedura de la pata trasera en el ensayo de acetona se registró 3 días antes (PRE) y en varios días después de la primera inyección de paclitaxel o su vehículo. Cada animal se sometió a ensayo solamente en un modelo nociceptivo. Cada punto y línea vertical representa la media \pm E.T.M. de los valores obtenidos en al menos 12 ratones. Diferencias estadísticamente significativas entre los valores de los grupos tratados con paclitaxel y tratados con vehículo: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; y entre los valores en el día de pretratamiento y los días después del tratamiento: # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$ (ANOVA de mediciones repetidas de dos vías seguido de ensayo de Newman-Keuls).

Figura 2: Curso temporal del efecto de la coadministración de paclitaxel + BD-1063 (32 mg/kg) o paclitaxel + solución salina sobre la duración de la lamedura/mordedura de la pata trasera en el ensayo de acetona. Los ratones se trataron una vez al día desde los días 1 al 5 con una inyección subcutánea de BD-1063 (32 mg/kg) o solución salina, 30 minutos antes de cada inyección intraperitoneal de paclitaxel (2 mg/kg). La respuesta evaluada se registró en cada animal 3 días antes (PRE) y en varios días después de la primera inyección de paclitaxel + BD-1063 o paclitaxel + solución salina. Cada punto y línea vertical representa la media \pm E.T.M. de los valores obtenidos en al menos 16 animales. Diferencias estadísticamente significativas en comparación con paclitaxel + solución salina: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; y entre los valores en el día de pretratamiento y los días después del tratamiento: # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$ (ANOVA de mediciones repetidas de dos vías seguido de ensayo de Newman-Keuls).

Figura 3: Efecto de un único tratamiento con varias dosis de BD-1063 o solución salina sobre la duración de la lamedura/mordedura de la pata trasera (ensayo de acetona) en el día 10 (un día de efecto máximo) en ratones pretratados con paclitaxel. Los animales se trataron una vez al día desde los días 1 al 5 con paclitaxel o su vehículo por vía intraperitoneal y en el día 10 recibió una sola inyección de BD-1063 (8, 16, 32 o 64 mg/kg) o solución salina. La duración de la lamedura/mordedura de la pata trasera se registró en cada animal 3 días antes (PRE) y 10 días después de la primera inyección de paclitaxel o su vehículo. Este día, la duración de la lamedura/mordedura de la pata trasera se registró inmediatamente antes (tiempo 0) y en varios tiempos (60, 120 y 180 min) después de la inyección de BD-1063 o solución salina. Cada animal recibió ya sea solución salina o una dosis de BD-1063. Cada punto y línea vertical representa la media \pm E.T.M. de los valores obtenidos en al menos 12 animales. Las diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tratados con BD-1063 y los grupos tratados con solución salina en el mismo día después del tratamiento: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; y entre los valores obtenidos en el día de pretratamiento y en el día 10 en diferentes tiempos después de la administración del fármaco o solución salina: # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$ (ANOVA de mediciones repetidas de dos vías seguido de ensayo de Newman-Keuls).

Figura 4: Curso temporal de la alodinia al frío inducida por paclitaxel en dos grupos de ratones, siendo uno ratones nuligénicos para el receptor sigma-1 y el otro, ratones de tipo silvestre. Los animales se trataron una vez al día desde los días 1 al 5 con paclitaxel (2 mg/kg) o su vehículo por vía intraperitoneal. La duración de la lamedura/mordedura de la pata trasera en el ensayo de acetona se registró 3 días antes (PRE) y en varios días después de la primera inyección de paclitaxel o su vehículo. Cada animal se sometió a ensayo solamente en un modelo nociceptivo. Resultó que solamente los animales de tipo silvestre tratados con paclitaxel mostraron una duración incrementada de la lamedura/mordedura de la pata trasera del ensayo de acetona. Cada punto y línea vertical representa la media \pm E.T.M. de los valores obtenidos en al menos 12 ratones. Diferencias estadísticamente significativas entre los valores de los grupos tratados con paclitaxel y los grupos tratados con vehículo: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; y entre los valores en el día del pretratamiento y los días después del tratamiento: # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$ (ANOVA de mediciones repetidas de dos vías seguido de ensayo de Newman-Keuls).

Figura 5: Curso temporal de la alodinia mecánica inducida por paclitaxel en ratones. Los animales se trataron una vez al día desde los días 1 al 5 con paclitaxel (2 mg/kg) o su vehículo por vía intraperitoneal. La fuerza umbral en el ensayo de Von-Frey se registró 3 días antes (PRE) y en varios días después de la primera inyección

del paclitaxel o su vehículo. Cada animal se sometió a ensayo solamente en un modelo nociceptivo. Cada punto y línea vertical representa la media \pm E.T.M. de los valores obtenidos en al menos 12 ratones. Diferencias estadísticamente significativas entre los valores de los grupos tratados con paclitaxel y los grupos tratados con vehículo: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; y entre los valores en el día del pretratamiento y los días después del tratamiento: # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$ (ANOVA de mediciones repetidas de dos vías seguido de ensayo de Newman-Keuls).

Figura 6: Efecto de un tratamiento individual con varias dosis de BD-1063 o solución salina sobre la fuerza umbral (ensayo de von-Frey) para inducir la retirada de la pata trasera del día 10 (un día de efecto máximo) en ratones pretratados con paclitaxel. Los animales se trataron una vez al día desde los días 1 al 5 con paclitaxel o su vehículo por vía intraperitoneal y el día 10 recibieron una única inyección de BD-1063 (8, 16, 32 o 64 mg/kg) o solución salina. La fuerza umbral se registró en cada animal 3 días antes (PRE) y 10 días después de la primera inyección de paclitaxel o su vehículo. Este día, la fuerza umbral se registró inmediatamente antes (tiempo 0) y en diversos tiempos (60, 120 y 180 minutos) después de la inyección de BD-1063 o solución salina. Cada animal recibió ya sea solución salina o una dosis de BD-1063. Cada punto y línea vertical representa la media \pm E.T.M. de los valores obtenidos en al menos 12 animales. Diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tratados con BD-1063 y los grupos tratados con solución salina al mismo tiempo después del tratamiento: ** $p < 0,01$; y entre los valores obtenidos en el día de pretratamiento y en el día 10 en diferentes tiempos después de la administración del fármaco o solución salina: # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$ (ANOVA de mediciones repetidas de dos vías seguido de ensayo de Newman-Keuls).

Figura 7: Curso temporal de la alodinia mecánica inducida por paclitaxel en dos grupos de ratones, siendo uno ratones nuligénicos para el receptor sigma-1 y el otro, ratones de tipo silvestre. Los animales se trataron una vez al día desde los días 1 al 5 con paclitaxel (2 mg/kg) o su vehículo por vía intraperitoneal. La fuerza umbral en el ensayo de von-Frey se registró 3 días antes (PRE) y al menos varios días después de la primera inyección del paclitaxel o su vehículo. Cada animal se sometió a ensayo solamente en un modelo no nociceptivo. Resultó que solo los animales de tipo silvestre tratados con paclitaxel mostraron una resistencia de umbral disminuida en el ensayo de von-Frey. Cada punto y línea vertical representa el medio \pm S.E.M. de los valores obtenidos en al menos 12 ratones. Diferencias estadísticamente significativas entre los valores de grupos tratados de paclitaxel y grupos tratados con vehículo: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; y entre los valores en el día de pretratamiento y los días después del tratamiento: # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$ (ANOVA de mediciones repetidas de dos vías seguido de ensayo de Newman-Keuls).

PROCEDIMIENTOS:

En general:

Se realizaron experimentos en ratones CD-1 (Charles River, E.U.A.) con al menos $n = 10$ /grupo experimental. La neuropatía periférica dolorosa inducida por Paclitaxel se produjo por la administración intraperitoneal de paclitaxel una vez al día durante 5 días. Los animales de control recibieron el mismo volumen de disolvente (una mezcla de etanol y cremophor EL).

La alodinia mecánica se evaluó con un filamento Von Frey electrónicamente accionado (Dynamic Plantar Aesthesiometer, Ugo Basile, Varese, Italia) como se ha descrito anteriormente (Nieto y col., 2008) y la alodinia al frío se evaluó usando el procedimiento de gota de acetona (Polomano y col., 2001; Smith y col., 2004).

Un antagonista del receptor sigma bien conocido, BD-1063, se inyectó por vía subcutánea ya sea inmediatamente antes de cada inyección de paclitaxel para someter a ensayo si un antagonista sigma afecta al desarrollo de la neuropatía periférica dolorosa el día 10 (cuando las inyecciones de paclitaxel han finalizado y la neuropatía se desarrolla completamente) para someter a ensayo si BD-1063 interfiere con la expresión de los diferentes signos de dolor neuropático inducido por paclitaxel. Además, con el fin de estudiar la influencia del receptor sigma 1 en este procedimiento la diferencia en el desarrollo de la alodinia se determinó usando ratones de tipo silvestre y ratones nuligénicos para el receptor sigma 1.

Descripción específica:

Se usaron ratones que pesaban 25-30 g. Los animales se alojaron en jaulas de colonia con libre acceso al alimento y agua antes de los experimentos. Se mantuvieron en salas con temperatura y luz controladas (22 ± 1 °C, luces encendidas a las 08:00 horas y apagadas a 20:00 horas, reemplazo de aire cada 20 minutos). El ensayo tuvo lugar durante la fase de luz (de 9:00 horas a 15:00 horas).

El paclitaxel se disolvió en una solución constituida por Cremophor EL al 50 % y etanol absoluto al 50 % para obtener una concentración de 6 mg/ml. La solución de paclitaxel se conservó a -20 °C durante un máximo de 14 días y se diluyó en solución salina normal (NaCl al 0,9 %), justo antes de la administración, a una concentración final de 2 mg/10 ml. El vehículo de paclitaxel se diluyó en el momento de la inyección con solución salina (NaCl al 0,9 %) en la misma proporción que la solución de paclitaxel.

Se administró paclitaxel (2 mg/kg) por vía intraperitoneal (i.p.), en un volumen de 10 ml/kg, una vez al día durante cinco días consecutivos. Por tanto, la dosis acumulativa fue de 10 mg/kg por ratón. En el grupo de control el vehículo de paclitaxel se administró después del mismo programa. Las mismas pautas de la inyección de paclitaxel también se aplicaron cuando se sometieron a ensayo los grupos de ratones nuligénicos para sigma-1 frente a los grupos de ratones de tipo silvestre.

Se disolvió BD-1063 en solución salina normal justo antes de la administración y se aplicó en dosis de 8, 16, 32 o 64 mg/kg por vía subcutánea.

Los efectos del BD-1063 sobre el dolor neuropático inducido por paclitaxel se examinaron de dos maneras diferentes. Para evaluar el efecto del antagonista del receptor sigma BD-1063 sobre el desarrollo del dolor inducido por paclitaxel, los animales recibieron una inyección subcutánea de BD-1063 30 minutos antes de cada inyección intraperitoneal de paclitaxel durante cinco días consecutivos. La respuesta de los animales a los diferentes estímulos nociceptivos se sometió a ensayo posteriormente durante 2-4 semanas, dependiendo del ensayo (véase a continuación), sin ningún tratamiento adicional. Cada animal se sometió a ensayo solamente en un modelo nociceptivo. Para someter a ensayo el efecto del BD-1063 sobre la expresión del dolor inducido por paclitaxel, se realizó una sola inyección de BD-1063 el día 10, un día de expresión máxima de la alodinia mecánica o la alodinia al frío (véase las figuras para detalles). Cada animal recibió solamente una dosis de BD-1063 y se sometió a ensayo en solo un modelo nociceptivo.

Procedimiento para la evaluación de la alodinia al frío. La alodinia al frío se sometió a ensayo como se ha descrito anteriormente por Smith y col., 2004, tocando suavemente la piel plantar de las patas traseras con una burbuja de acetona formada con una jeringa conectada a un tubo de polietileno delgado. Los ratones se alojaron y se habituaron durante 30 minutos en cajas de plástico transparentes (7 x 7 x 13 cm) con un suelo hecho de malla de alambre. Después del período de adaptación, la acetona se aplicó de forma alternada tres veces en cada pata en intervalos de 30 segundos y se registró la duración y frecuencia de la lamedura/mordedura. Un espejo pequeño se colocó detrás de las cámaras para permitir la clara observación de las patas. El tiempo transcurrido lamiendo o mordiendo la pata se registró mediante un cronómetro y se representó como el tiempo acumulativo de lamedura/mordedura en las seis mediciones. Puesto que la lamedura que persistía más de 10 segundos en los experimentos fue muy inusual, se usó un tiempo de corte de 10 segundos para cada experimento.

Para esclarecer el curso temporal de la alodinia al frío inducida por paclitaxel en los ratones de control, los animales se sometieron a ensayo anteriormente a la administración del paclitaxel (valor del pretratamiento, 3 días antes del primer tratamiento con paclitaxel) y en diferentes días (días 7, 10, 14, 17, 21 y 24) después de la primera inyección del paclitaxel o vehículo.

Se siguió el mismo procedimiento para comparar los ratones nuligénicos para sigma-1 con los ratones de tipo silvestre, esclareciendo de esta manera el curso temporal de la alodinia al frío inducida por paclitaxel en ratones de control. En consecuencia, los animales (dos grupos iguales de ratones nuligénicos y de tipo silvestre se sometieron a ensayo anteriormente a la administración de paclitaxel (valor del pretratamiento, 3 días antes del primer tratamiento con paclitaxel) y en diferentes días (días 7, 10, 14, 17, 21 y 24) después de la primera inyección con paclitaxel o vehículo.

Se siguió el mismo procedimiento para someter a ensayo el efecto de BD-1063 sobre el desarrollo de alodinia al frío, pero en este caso, se inyectó BD-1063 o su vehículo por vía subcutánea 30 minutos antes de cada una de las 5 inyecciones intraperitoneales de paclitaxel. Una vez más los animales se sometieron a ensayo anteriormente a la administración de paclitaxel/BD-1063 (valor de pretratamiento, 3 días antes del primer tratamiento de paclitaxel/BD-1063) y en diferentes días (días 7, 10, 14, 17, 21 y 24) después de la primera inyección del paclitaxel/BD-1063 o vehículo. El efecto del BD-1063 sobre la expresión de la alodinia al frío inducida por paclitaxel se evaluó en el día 10, debido a que el efecto alodínico máximo se observó ese día. Por tanto, el día 10, después del período de habituación al aparato, se registraron latencias basales, 30 minutos después de que el BD-1063 o la solución salina se inyectaran por vía subcutánea y se evaluaron las latencias de retirada de la pata de nuevo 30, 60, 90, 120 y 180 minutos después de la inyección. Aproximadamente el 33 % de los animales de control tratados con paclitaxel no mostraron alodinia al frío; Por tanto, se diferenció entre ratones "que respondieron al tratamiento" y "que no respondieron al tratamiento" en este ensayo. Los ratones "que no respondieron al tratamiento" se identificaron fácilmente debido a que pasaron menos de 2 segundos lamiendo/mordiendo la pata estimulada con acetona en los días 7 y 10 después de la administración de paclitaxel. Los animales "que no respondieron al tratamiento" no se usaron para someter a ensayo el efecto de BD-1063 sobre la expresión de la alodinia puesto que no expresan suficiente alodinia al frío.

Procedimiento para la evaluación de la alodinia mecánica. Para evaluar la alodinia mecánica, se midieron umbrales de retirada de pata usando un Estesiómetro Plantar Dinámico (Ugo Basile, Italia). El dispositivo de Von Frey electrónico emplea un solo filamento no flexible que aplica una fuerza progresivamente creciente (de 0 a 10 g) contra la superficie plantar de la pata trasera durante un período de 20 segundos. El reflejo de retirada nocifensivo apaga automáticamente el estímulo y el valor de umbral mecánico se muestra en una pantalla. El día del experimento, los ratones se colocaron individualmente en compartimientos de ensayo (9 x 9 x 14 cm) con un fondo de malla de alambre y se les permitió aclimatarse durante 2 horas. Después de la habituación, cada ratón se

sometió a ensayo tres veces de forma alternada en cada pata trasera.

Para esclarecer el curso temporal de la alodinia mecánica inducida por paclitaxel en los ratones de control, los animales se sometieron a ensayo con anterioridad a la administración de paclitaxel (valor de pretratamiento; día 3 antes del tratamiento con paclitaxel) y en diferentes días (días 7, 10, 14 y 17) después de la primera inyección de paclitaxel o vehículo.

Se siguió el mismo procedimiento para comparar ratones nuligénicos para sigma-1 con ratones de tipo silvestre, esclareciendo de esta manera el curso temporal de la alodinia mecánica inducida por paclitaxel en ratones de control. En consecuencia, los animales (dos grupos iguales de ratones nuligénicos y de tipo silvestre se sometieron a ensayo con anterioridad a la administración del paclitaxel (valor de pretratamiento, 3 días antes del primer tratamiento con paclitaxel) y en diferentes días (días 7, 10, 14, 17, 21 y 24) después de la primera inyección de paclitaxel o vehículo.

Se siguió el mismo procedimiento para someter a ensayo el efecto de BD-1063, un antagonista bien conocido del receptor sigma en el desarrollo de la alodinia mecánica inducida por paclitaxel. En este caso, el BD-1063 o su vehículo se inyectó por vía subcutánea 30 minutos antes de cada una de las cinco inyecciones intraperitoneales de paclitaxel. Una vez que los animales se sometieron a ensayo con anterioridad a la administración de paclitaxel/BD-1063 (valor de pretratamiento, 3 días antes del primer tratamiento de paclitaxel/BD-1063) y en diferentes días (días 7, 10, 14, 17, 21 y 24) después de la primera inyección de paclitaxel/BD-1063 o vehículo. El efecto de BD-1063 sobre la expresión de la alodinia mecánica inducida por paclitaxel se evaluó el día 10, debido a que el cambio máximo del umbral mecánico se observó en ese día. Por tanto, el día 10, después del período de habituación al aparato, se registraron latencias basales, 30 minutos después de que el BD-1063 o solución salina se inyectaran por vía subcutánea y las latencias de retirada de la pata se evaluaron de nuevo 30, 60, 90, 120 y 180 minutos después de la inyección. La mayoría de los animales (96 %) tratados con paclitaxel mostraron una reducción del umbral mecánico; aquellos animales que no mostraron alodinia mecánica no se usaron para someter a ensayo el efecto de BD-1063 sobre la expresión de la alodinia mecánica inducida por paclitaxel.

Resultados

A) Curso temporal de la alodinia al frío y mecánica inducida por paclitaxel en ratones de control. Los valores obtenidos el día del pretratamiento en animales tratados con paclitaxel y vehículo no fueron significativamente diferentes en el ensayo de acetona y el ensayo de Von Frey. La administración durante 5 días del vehículo de paclitaxel no modificó significativamente la respuesta de los animales en ningún ensayo en ningún día de postratamiento en comparación con el valor de pretratamiento.

En el ensayo de acetona (Figura 1), la administración de paclitaxel (2 mg/kg, por vía intraperitoneal) una vez al día durante 5 días permitió distinguir entre dos grupos de animales dependiendo de su respuesta. La mayoría de los animales (67 %) tratados con paclitaxel incrementaron significativamente ($p < 0,01$) el tiempo transcurrido lamando/mordiéndolo la pata estimulada (Figura 1) y la frecuencia de la lamedura/mordedura de la pata en todos los días postratamiento, en comparación con el valor diario de pretratamiento. Estos animales constituyeron los animales que respondieron al paclitaxel. Por otra parte, un 33 % de animales tratados con paclitaxel no mostraron alodinia al frío y su respuesta a la acetona fue distinguible de la de los animales tratados con el vehículo de paclitaxel tanto en la duración (Figura 1) como en la frecuencia de la lamedura/mordedura. Cuando se compararon los valores de estas dos variables entre los diferentes grupos obtenidos el mismo día de evaluación, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que responde al paclitaxel y los otros dos grupos (el que no responde al paclitaxel o el que no responde al paclitaxel-vehículo) para cada día de evaluación después del tratamiento (Figura 1). La alodinia al frío inducida por Paclitaxel fue máxima 10-14 días después de la primera inyección de antineoplásico para ambas variables registradas (Figura 1); por tanto, el efecto del BD-1063 sobre la expresión de la alodinia al frío se evaluó el día 10.

La administración de paclitaxel (2 mg/kg, intraperitoneal, durante 5 días) indujo la alodinia mecánica en los ratones, puesto que redujo significativamente la fuerza umbral para la retirada de la pata en el ensayo de Von Frey el día 10, en comparación tanto con el valor del día del pretratamiento como con el valor obtenido el mismo día en los animales tratados con paclitaxel-vehículo (Figura 5). Por tanto, el efecto de BD-1063 sobre la expresión de la alodinia mecánica se sometió a ensayo el día 10.

B) Efecto de BD-1063 sobre el desarrollo de la alodinia al frío y mecánica inducida por paclitaxel. Los valores del pretratamiento fueron similares en los dos grupos experimentales (paclitaxel + solución salina y paclitaxel + BD-1063) en el ensayo de acetona.

El grupo de animales en los que se coadministraron paclitaxel (por vía intraperitoneal) y solución salina (por vía subcutánea) entre los días 1 al 5 mostró un incremento significativo en la duración de la lamedura/mordedura de la pata (Figura 2) en el ensayo de acetona, que comenzó el día 7 y fue máxima los días 10-14 después de la primera inyección ya que en los experimentos solamente se inyectó paclitaxel (Figura 1). Por otra parte, en los animales que recibieron una coinyección de BD-1063 en una dosis de 32 mg/kg junto con paclitaxel durante los días 1 al 5, la duración de la lamedura/mordedura de la pata (durante los 24 días después de la coadministración) fueron estadísticamente y significativamente diferentes entre los valores obtenidos en ambos grupos (paclitaxel + solución salina y paclitaxel + BD-1063 (32 mg/kg)) desde el día 7 hacia adelante, cuando se analizó la duración de la lamedura/mordedura. Por tanto, la coadministración del paclitaxel por vía intraperitoneal

y BD-1063 (32 mg/kg) inhibió el desarrollo de la alodinia al frío inducida por el paclitaxel.

C) Efecto de BD-1063 sobre la expresión de la alodinia al frío inducida por paclitaxel. La duración y la frecuencia de la lamedura/mordedura de la pata el día 10, antes del tratamiento con BD-1063 o solución salina, fueron significativamente diferentes de sus valores el día del pretratamiento en todos los grupos de animales tratados. Como se esperaba, el paclitaxel indujo una alodinia al frío 10 días después de su primera inyección. Una única inyección subcutánea de solución salina el día 10 no modificó significativamente la expresión de la alodinia al frío inducida por paclitaxel. El tratamiento agudo con diversas cantidades de BD-1063 (8, 16, 32 o 64 mg/kg) inhibió la expresión de la alodinia al frío inducida por paclitaxel. Este efecto del BD-1063 fue diferente de manera dependiente de la dosis y significativamente de aquel de la solución salina (Figura 3).

D) Efecto de BD-1063 sobre la expresión de la alodinia mecánica inducida por paclitaxel. Las fuerzas umbral de la retirada de la pata el día 10, antes del tratamiento con BD-1063 o solución salina, fueron significativamente diferentes de sus valores el día del pretratamiento en todos los grupos de animales tratados. Como se esperó, el paclitaxel indujo la alodinia mecánica 10 días después de su primera inyección. Una única inyección subcutánea de solución salina el día 10 no modificó significativamente la expresión de la alodinia mecánica inducida por paclitaxel. El tratamiento agudo con diversas cantidades de BD-1063 (32 o 64 mg/kg) inhibió la expresión de la alodinia mecánica inducida por paclitaxel. Este efecto del BD-1063 fue dependientemente de dosis, significativamente diferente de aquel de la solución salina (Figura 6).

E) Curso temporal de la alodinia al frío inducida por paclitaxel en una comparación entre ratones de tipo silvestre y ratones nuligénicos para el receptor sigma-1. En el ensayo de acetona (Figura 4), la administración del paclitaxel (2 mg/kg, por vía intraperitoneal) una vez al día durante 5 días dio como resultado dos grupos de animales que muestran diferentes efectos. En los animales de tipo silvestre, la alodinia al frío inducida por paclitaxel fue máxima 10 días después de la primera inyección del antineoplásico (Figura 4). Por el contrario, en los animales nuligénicos para el receptor sigma-1, la alodinia al frío inducida por paclitaxel no se expresó significativamente (Figura 4). Por tanto, la alodinia al frío inducida por paclitaxel es un efecto relacionado con el receptor sigma-1.

F) curso temporal de la alodinia mecánica inducida por paclitaxel en una comparación entre ratones de tipo silvestre y ratones nuligénicos para el receptor sigma-1. En el ensayo de von-Frey (Figura 7), la administración del paclitaxel (2 mg/kg, por vía intraperitoneal) una vez al día durante 5 días dio como resultado los dos grupos de animales que muestran diferentes efectos. En los animales de tipo silvestre, la alodinia mecánica inducida por paclitaxel fue máxima 10 días después de la primera inyección del antineoplásico (Figura 7). En los animales nuligénicos para el receptor sigma-1, la alodinia mecánica inducida por paclitaxel no se expresó significativamente (Figura 7). Por tanto, la alodinia mecánica inducida por paclitaxel es un efecto relacionado con el receptor sigma-1.

Referencias:

- Alberts DS, Noel JK. *Cisplatin-associated neurotoxicity: can it be prevented?* *Anticancer Drugs*. 1995; 6(3): 369-83.
- Argyriou AA, Iconomou G, Kalofonos HP. *Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comprehensive review of the literature.* *Blood* 2008; 112(5): 1593-9.
- Chaudhry V, Rowinsky EK, Sartorius SE, Donehower RC, Cornblath DR. *Peripheral neuropathy from taxol and cisplatin combination chemotherapy: clinical and electrophysiological studies.* *Ann Neurol*. 1994; 35(3): 304-11.
- Dougherty PM, Cata JP, Cordelia JV, Burton A, Weng HR. *Taxol-induced sensory disturbance is characterized by preferential impairment of myelinated fiber function in cancer patients.* *Pain*. 2004; 109(1-2): 132-42.
- Forsyth PA, Balmaceda C, Peterson K, Seidman AD, Brasher P, DeAngelis LM. *Prospective study of paclitaxel-induced peripheral neuropathy with quantitative sensory testing.* *J Neurooncol*. 1997; 35(1): 47-53.
- Gordon AN, Stringer CA, Matthews CM, Willis DL, Nemunaitis J. *Phase I dose escalation of paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer receiving cisplatin: rapid development of neurotoxicity is dose-limiting.* *J Clin Oncol*. 1997; 15(5): 1965-73.
- Mielke S, Sparreboom A, Mross K. *Peripheral neuropathy: a persisting challenge in paclitaxel-based regimes.* *Eur J Cancer* 2006; 42(1): 24-30.
- Nieto FR, Entrena JM, Cendan CM, Pozo ED, Vela JM, Baeyens JM. *Tetrodotoxin inhibits the development and expression of neuropathic pain induced by paclitaxel in mice.* *Pain* 2008; 137(3): 520-31.
- Park SB, Krishnan AV, Lin CS, Goldstein D, Friedlander M, Kiernan MC. *Mechanisms underlying chemotherapy-induced neurotoxicity and the potential for neuroprotective strategies.* *Curr Med Chem* 2008; 15(29): 3081-94.
- Polomano RC, Bennett GJ. *Chemotherapy-evoked painful peripheral neuropathy.* *Pain Med*. 2001; 2(1): 8-14.

- Postma TJ, Vermorken JB, Liefding AJ, Pinedo HM, Heimans JJ. *Paclitaxel-induced neuropathy*. *Ann Oncol*. 1995; 6(5): 489-94.
- Quasthoff S, Hartung HP. *Chemotherapy-induced peripheral neuropathy*. *J Neurol*. 2002; 249(1): 9-17.
- 5 Rowinsky EK, Eisenhauer EA, Chaudhry V, Arbuck SG, Donehower RC. *Clinical toxicities encountered with paclitaxel (Taxol)*. *Semin Oncol*. 1993a; 20 (4 Supl 3): 1-15.
- Rowinsky EK, Chaudhry V, Forastiere AA, Sartorius SE, Ettinger DS, Grochow LB, Lubejko BG, Cornblath DR, Donehower RC. *Phase I and pharmacologic study of paclitaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor: neuromuscular toxicity is dose-limiting*. *J Clin Oncol*. 1993b; 11 (10): 2010-20.
- 10 Smith SB, Crager SE, Mogil JS. *Paclitaxel-induced neuropathic hypersensitivity in mice: responses in 10 inbred mouse strains*. *Life Sci*. 2004; 74(21): 2593-604.
- Wasserheit C, Frazein A, Oratz R, Sorich J, Downey A, Hochster H, Chachoua A, Wernz J, Zeleniuch-Jacquotte A, Blum R, Speyer J. *Phase II trial of paclitaxel and cisplatin in women with advanced breast cancer: an active regimen with limiting neurotoxicity*. *J Clin Oncol*. 1996; 14(7): 1993-9. Errata en: *J Clin Oncol* Diciembre de 1996; 14(12): 3175.
- 15 Wolf S, Barton D, Kottschade L, Grothey A, Loprinzi C. *Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies*. *Eur J Cancer* 2008; 44(11): 1507-15.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto que se une al receptor sigma para el tratamiento o la prevención del dolor que se desarrolla como consecuencia de la quimioterapia; **caracterizado porque** dicho compuesto que se une al receptor sigma tiene un valor de CI50 de ≤ 50 nM.
- 5 2. Uso, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto que se une al receptor sigma se usa para la prevención del desarrollo del dolor que se desarrolla como consecuencia de la quimioterapia.
3. Uso, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto que se une al receptor sigma se usa para el tratamiento del dolor que se desarrolla como consecuencia de la quimioterapia.
4. Uso, de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el dolor es dolor neuropático, alodinia o hiperalgesia.
- 10 5. Uso, de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el dolor neuropático se selecciona entre dolor neuropático periférico, alodinia, causalgia, hiperalgesia, hiperestesia, hiperpatía, neuralgia, neuritis o neuropatía.
6. Uso, de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el compuesto puede estar en forma neutra, en forma de una base o ácido, en forma de una sal, preferentemente una sal fisiológicamente aceptable, en forma de un solvato o de un polimorfo y/o en forma de su racemato, estereoisómeros puros, especialmente enantiómeros o diastereómeros o en forma de mezclas de estereoisómeros, especialmente enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla adecuada.
- 15 7. Uso, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** dicho compuesto que se une al receptor sigma utilizado se une al receptor sigma como un antagonista, un antagonista parcial, o un antagonista inverso.
- 20 8. Uso, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado porque** dicho compuesto que se une al receptor sigma se une al subtipo de receptor sigma-1.
9. Uso, de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicho compuesto que se une al receptor sigma se selecciona entre el grupo que consiste en:

Oxalato de 4-(4-fluorobenzoil)-1-(4-fenilbutil)piperidina	HCl de 4'-cloro-3-alfa-(difenilmetoxi)tropano
Éster 2-{4-[3-(2-trifluorometil-fenotiazin-10-il)-propil]-piperazin-1-il}-etílico del ácido 4-furan-2-ilmetil-piperazina-1-carboxílico	Astemizol
BD-1047	DiHBr de BD 1008
Fosfato de benproperina	BD-1063
Bromperidol	HCl de bromhexina
DiHBr de cis-(+/-)-N-Metil-N-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-2-(1-pirolidinil)ciclohexamina	DiHCl de GBR 12909
DiHCl de GBR-12935	HCl de HEAT
Maleato de L-693.403	Tartrato de ifenprodilo
HCl de L-741.742	HCl de lobelina
diHCl de lomerizina	HCl de MR 16728
HCl de RS 67333	NE-100
HCl de trifluperidol	PAPP
Hemi-L-tartrato de trimeprazina	

10. Uso, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado porque** al menos un agente quimioterápico utilizado en la quimioterapia se selecciona entre un derivado de platino, un alcaloide de la vinca o un taxano, bortezomib o talidomida y sus derivados.
- 25 11. Uso, de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizado porque** al menos un agente quimioterápico utilizado en la quimioterapia se selecciona entre el grupo que consiste en cisplatino, carboplatino y oxaliplatino; vincristina, vinblastina, vinorelbina y vindesina; paclitaxel y docetaxel, bortezomib, talidomida y lenolidamida.

12. Uso, de acuerdo con la reivindicación 1, para el tratamiento o la prevención del dolor que se desarrolla como consecuencia de la quimioterapia, en el que el compuesto que se une al receptor sigma se combina con al menos un fármaco quimioterápico (B) que forma una combinación de sustancia activa de dosis fija.

5 13. Uso, de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el fármaco quimioterápico (B) se selecciona entre un derivado de platino, un alcaloide de la vinca o un taxano, bortezomib o talidomida y sus derivados, especialmente el fármaco quimioterápico (B) se selecciona entre cisplatino, carboplatino y oxaliplatina; vincristina, vinblastina, vinorelbina y vindesina; paclitaxel y docetaxel, bortezomib, talidomida y lenolidamida.

Fig. 1)

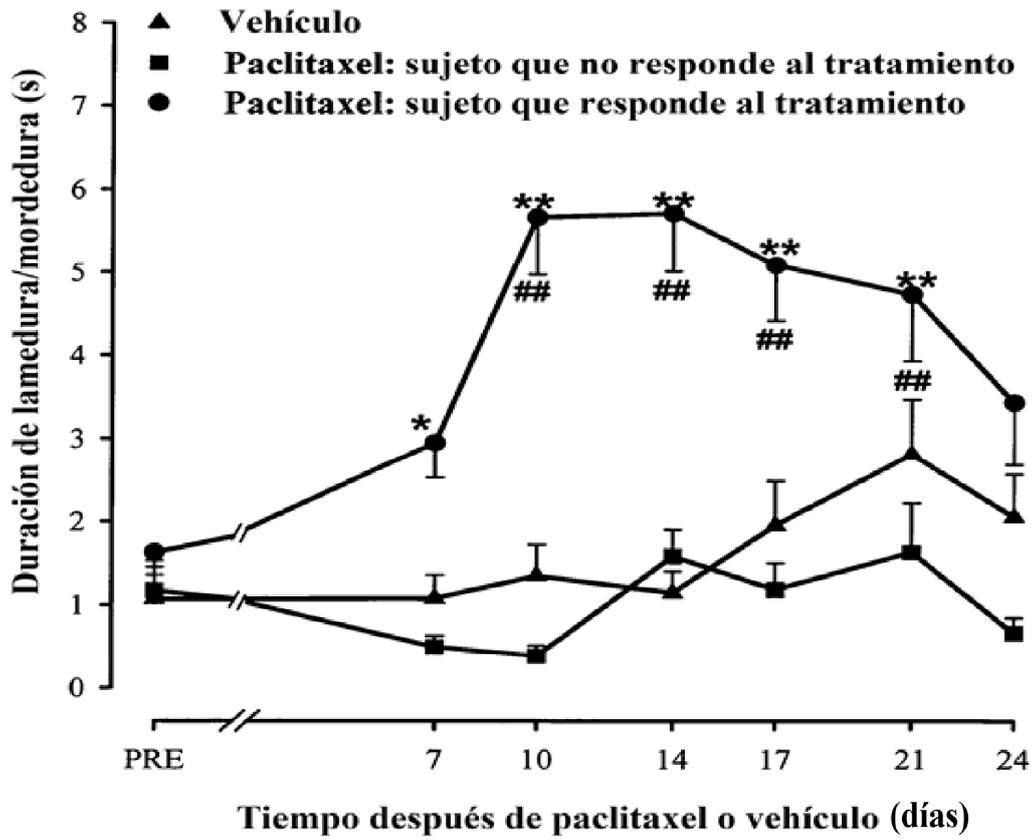


Fig. 2)

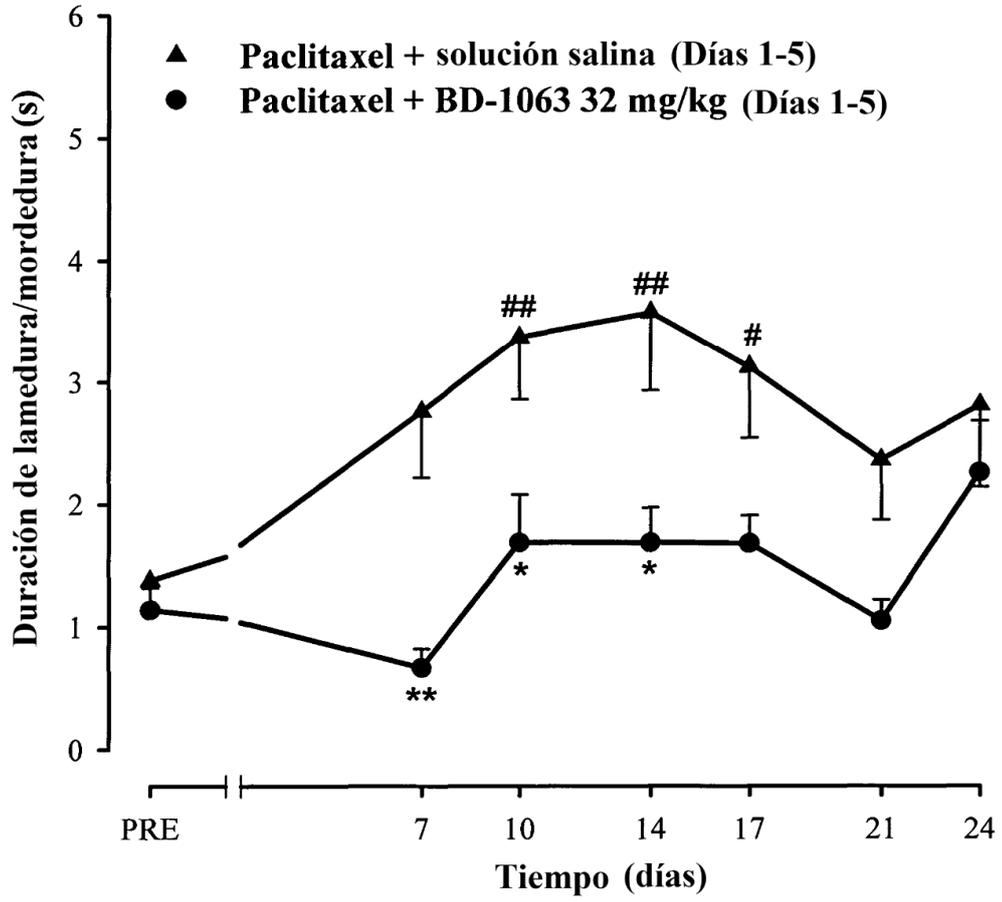


Fig. 3)

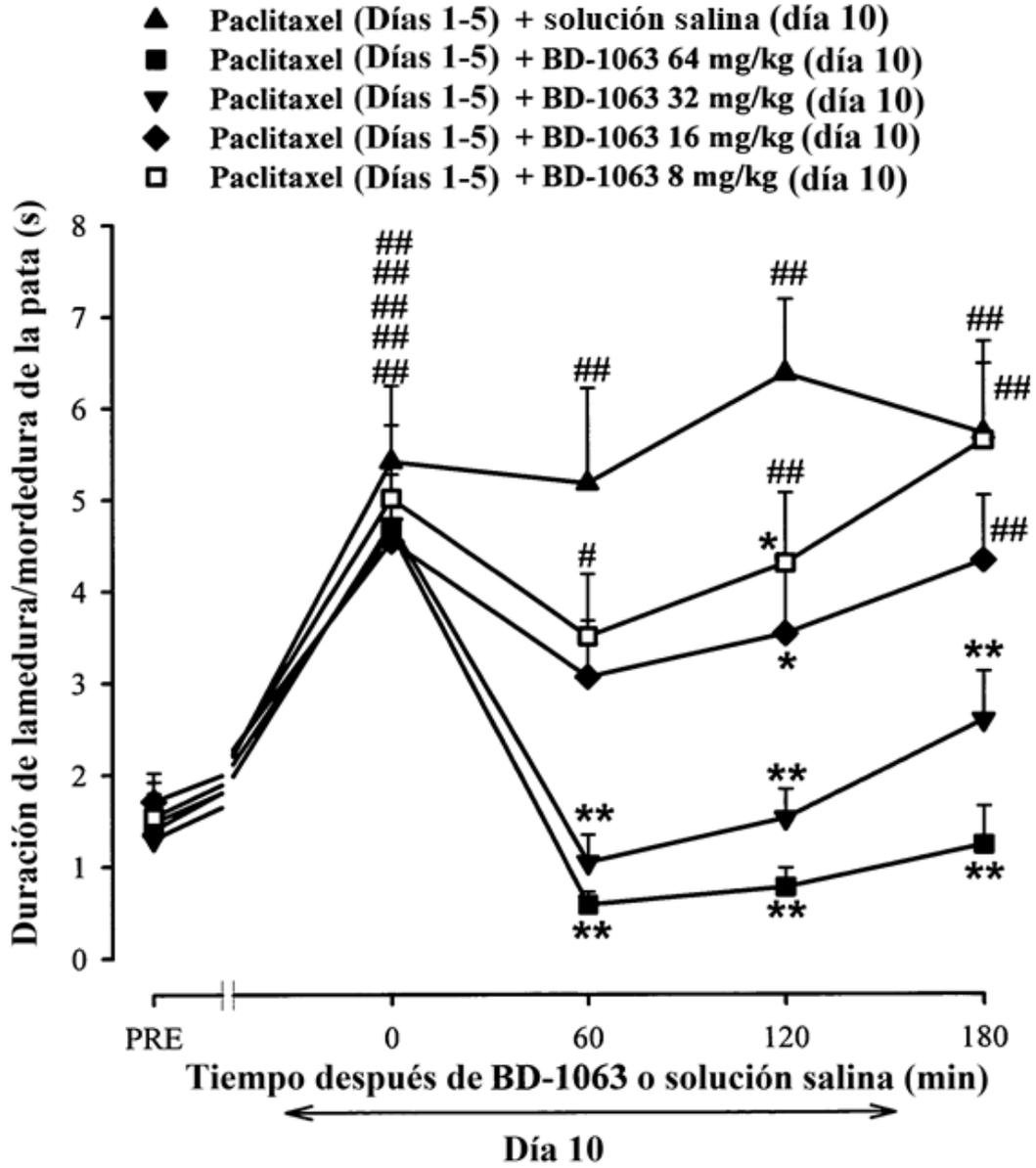


Fig. 4)

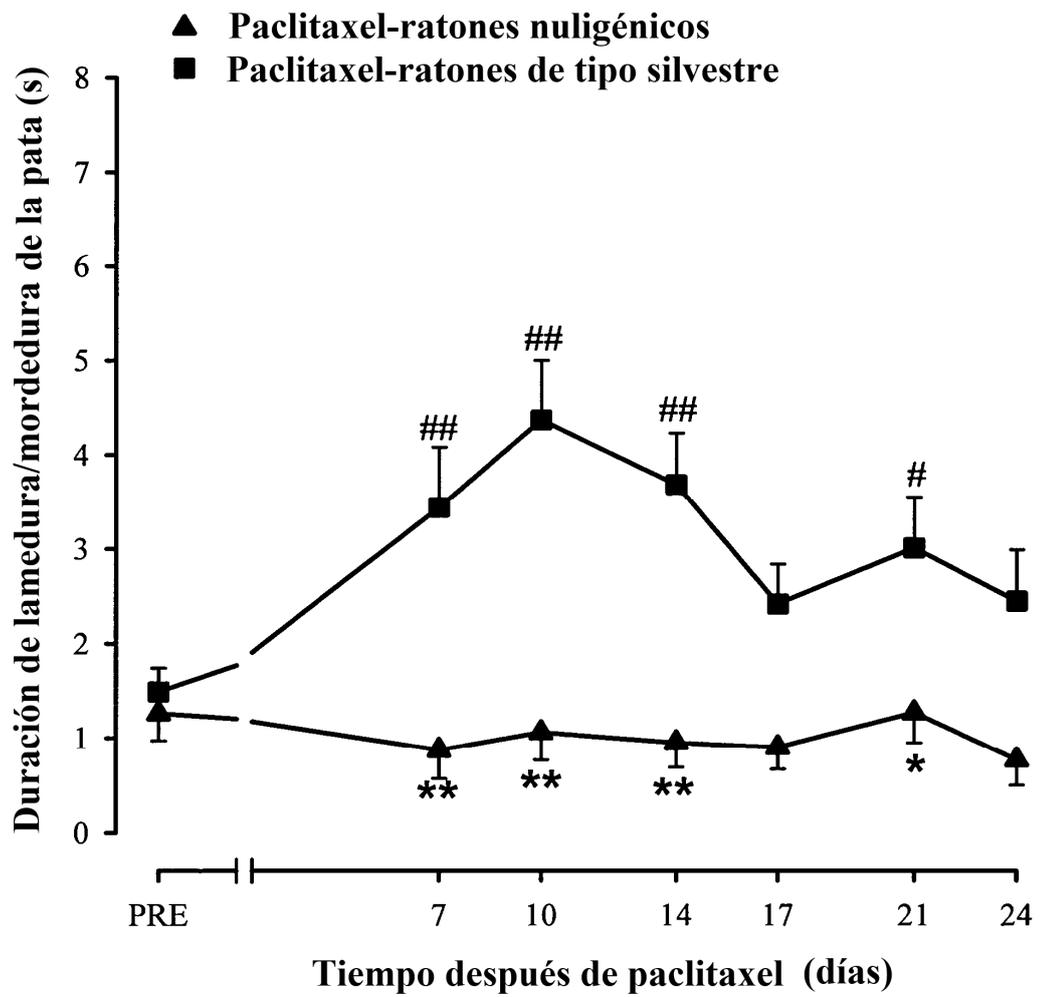


Fig. 5)

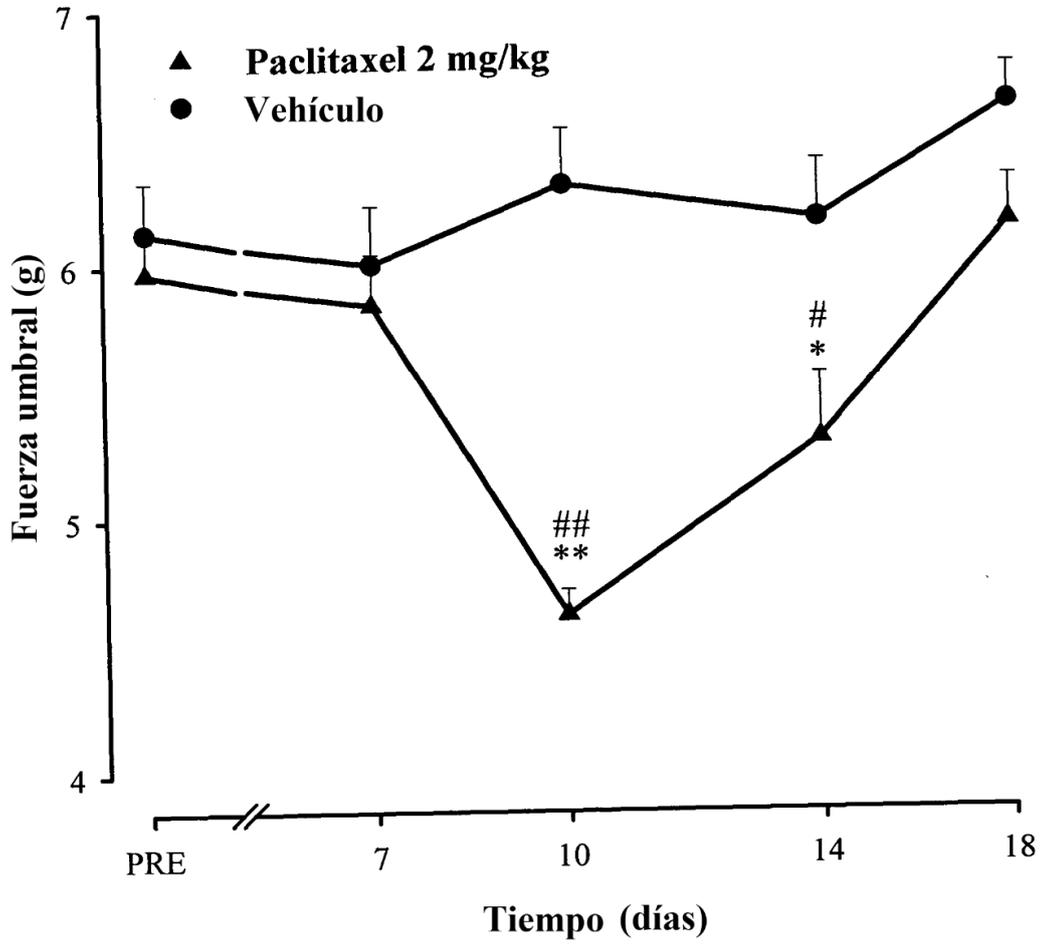


Fig. 6)

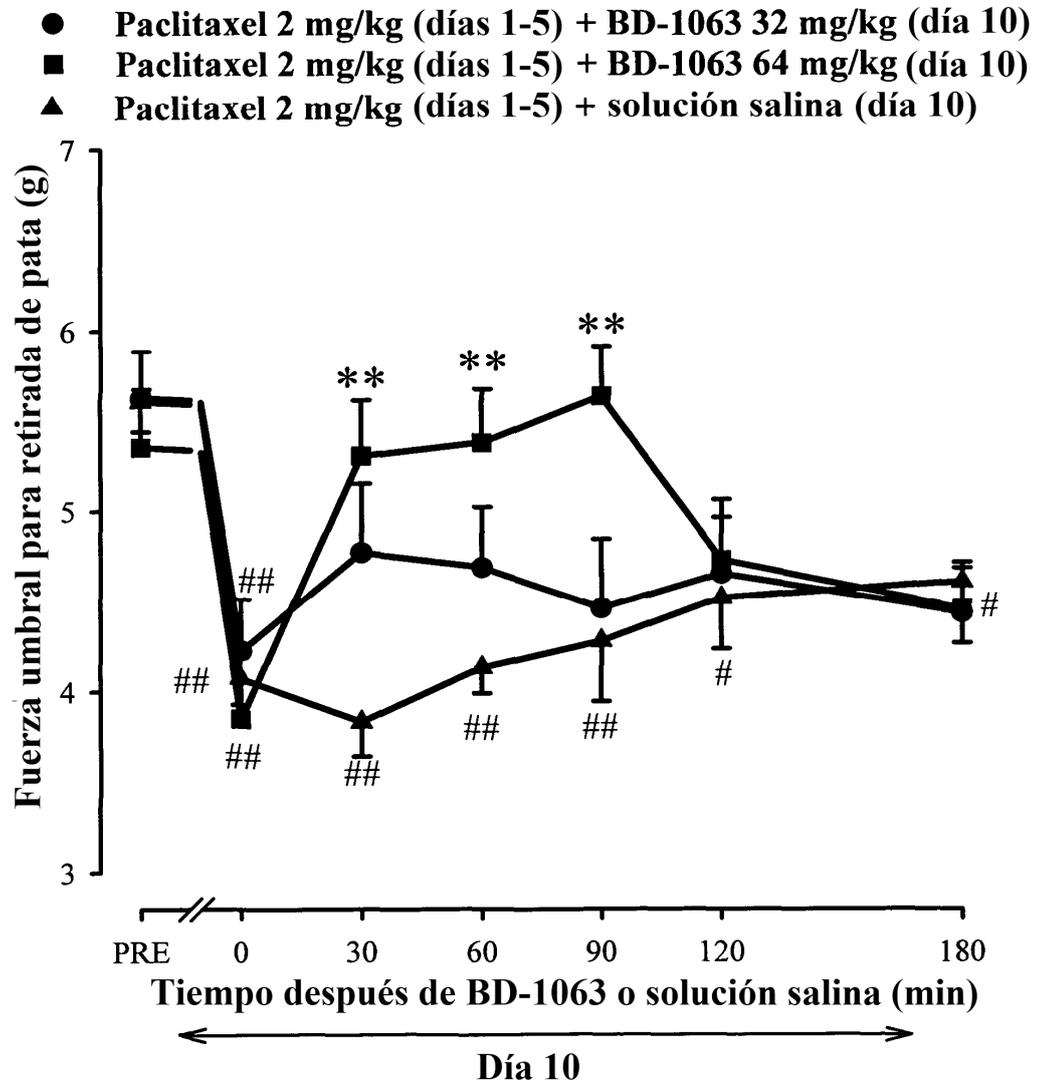


Fig. 7)

