

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: **2 684 097**

21) Número de solicitud: 201730458

51) Int. Cl.:

C07H 11/00 (2006.01)

A61K 31/7016 (2006.01)

A61K 31/7008 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22) Fecha de presentación:

29.03.2017

43) Fecha de publicación de la solicitud:

01.10.2018

71) Solicitantes:

BIOIBERICA, S.A.U. (90.0%)

Ctra. Nacional II, km. 688, Zona Industrial

08389 PALAFOLLS (Barcelona) ES;

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID (5.0%) y

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO (5.0%)

72) Inventor/es:

VERGÉS MILANO, Josep;

MONTELL BONAVENTURA, Eulàlia;

RUHÍ ROURA, Ramon;

ALÁEZ VERSÓN, Carlos Raúl;

GARCÍA GARCÍA, Antonio;

GARCÍA LÓPEZ, Manuela;

PADÍN NOGUEIRA, Juan Fernando;

MAROTO PÉREZ, Marcos y

EGEA MÁIQUEZ, Javier

74) Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

54) Título: **Disacáridos sulfatados para el tratamiento del dolor neuropático**

57) Resumen:

Disacáridos sulfatados para el tratamiento del dolor neuropático.

La presente invención se refiere al uso de disacáridos sulfatados de fórmula (1) para el tratamiento del dolor neuropático. La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (1) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento del dolor neuropático. Los compuestos de fórmula (1) resultaron eficaces en diversos modelos experimentales de dolor neuropático, por lo que dichos compuestos pueden utilizarse de forma efectiva para el tratamiento de los diversos tipos de dolor neuropático y sus manifestaciones clínicas, por ejemplo, la alodinia mecánica o alodinia al frío.

ES 2 684 097 A1

DESCRIPCIÓN

DISACÁRIDOS SULFATADOS PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO

5 **Campo de la técnica**

La presente invención se refiere a la farmacoterapia del dolor, y particularmente del dolor de tipo neuropático.

Estado de la técnica

10 El dolor está considerado como uno de los principales problemas actuales de salud pública, debido a las importantes repercusiones socioeconómicas ligadas a esta patología. Diversos estudios realizados muestran que el dolor crónico, de intensidad moderada a grave, afecta aproximadamente al 20% de la población adulta en Europa e incide gravemente en la calidad de vida de los individuos afectados; estos estudios también ponen de manifiesto que
15 una elevada proporción de los pacientes perciben que los tratamientos existentes no proporcionan un control adecuado del dolor, tal como se describe, por ejemplo, en el artículo Breivik *et al.*, *Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life and treatment*, Eur. J. Pain, 2006, 10, 287-333.

20 Habitualmente se distingue entre dos tipos de dolor, el dolor nociceptivo y el dolor neuropático. El dolor nociceptivo tiene generalmente su causa en una lesión o daño en un tejido, que a su vez desencadena un estímulo de los receptores del dolor, generalmente de duración limitada, y puede considerarse como un sistema de alarma y defensa, que permite detectar la presencia de un daño en el organismo.

25 En cambio, el dolor neuropático tiene su origen en un mal funcionamiento de las propias vías nerviosas que transmiten la información del dolor, y se define como el dolor originado como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial (Treede *et al.*, *Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes*, Neurology, 2008, 70, 1630-5).
30

El dolor neuropático puede clasificarse, según el lugar donde se origina, en dolor neuropático periférico, cuando se debe a una lesión o disfunción del sistema nervioso periférico, y dolor neuropático central, cuando su origen está en una lesión o disfunción del
35 sistema nervioso central.

El dolor neuropático se clasifica habitualmente también según la causa que lo origina, así, por ejemplo, suele distinguirse entre neuralgia post-herpética, neuropatía diabética, neuropatía asociada a VIH, neuropatía post-quimioterapia, neuralgia del trigémino, neuralgia post-quirúrgica, dolor post-accidente vascular cerebral, por esclerosis múltiple, por lesión de la médula espinal, o dolor asociado al miembro fantasma, entre otros.

Además, en algunos estudios del estado de la técnica se concluye que patologías como la artritis reumatoide o la osteoartritis, tradicionalmente asociadas exclusivamente con dolor de tipo nociceptivo de origen inflamatorio, presentan a menudo dolor de origen neuropático, tal como se describe, por ejemplo, en los artículos Dimitroulas *et al.*, *Neuropathic pain in osteoarthritis: a review of pathophysiological mechanisms and implications for treatment*, Semin. Arthritis. Rheum., 2014, 44 (2), 145-54; y Christensen *et al.*, *Non-nociceptive pain in rheumatoid arthritis is frequent and affects disease activity estimation: cross-sectional data from the FRAME study*, Scand. J. Rheumatol., 2016 (DOI: 10.3109/03009742.2016.1139174). Esta proporción de pacientes con osteoartritis que presentan dolor neuropático alcanza el 50% en pacientes con la enfermedad que habían sufrido una cirugía de rodilla o habían acudido a rehabilitación apuntando a una correlación entre el desarrollo de la enfermedad y la aparición de dolor neuropático según el artículo Oteo-Álvaro *et al.*, *High prevalence of neuropathic pain features in patients with knee osteoarthritis: A cross-sectional study*, Pain Pract., 2015, 15 (7), 618-26.

Así mismo, dentro de las diferentes manifestaciones de la fibromialgia, se ha detectado la presencia de dolor de tipo neuropático, y algunos estudios demuestran la existencia de factores comunes, como pueden ser las percepciones sensoriales, entre los pacientes con dolor neuropático y aquéllos con fibromialgia, tal como se describe, por ejemplo, en el artículo Momi *et al.*, *Neuropathic pain as part of chronic widespread pain: environmental and genetic influences*, Pain, 2015, 156 (10), 2100-6, o en Koroschetz *et al.*, *Fibromyalgia and neuropathic pain - differences and similarities. A comparison of 3057 patients with diabetic painful neuropathy and fibromyalgia*, BMC Neurol., 2011, 11:55. Es por ello que la fibromialgia es tratada con los mismos medicamentos que se usan en el tratamiento del dolor neuropático. De hecho, el primer medicamento aprobado específicamente para tratar la fibromialgia en EE.UU. fue Lyrica® (pregabalina) en el año 2007, tres años después de obtener la autorización de comercialización con la indicación de tratamiento para el dolor

neuropático asociado a la neuropatía diabética periférica o al dolor neuropático post-herpético.

5 Estudios recientes indican que el dolor neuropático afecta al 7-8% de la población, y se estima que esta proporción podría aumentar en el futuro, entre otros factores, debido a la creciente incidencia de la diabetes y a la mejora de la supervivencia por cáncer, tal como se describe, por ejemplo, en el artículo Bennett D.L., *Informed drug choices for neuropathic pain*, Lancet Neurol., 2015, 14, 129-30.

10 Entre los fármacos de primera elección para el tratamiento del dolor neuropático están algunos medicamentos antiepilépticos como la gabapentina o la pregabalina; los antidepresivos tricíclicos, tales como amitriptilina, imipramina o clomipramina; o los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, tales como duloxetina y venlafaxina. Sin embargo, dichos fármacos proporcionan solamente una eficacia modesta
15 en el tratamiento del dolor neuropático, muy variable en función del tipo de dolor específico (Gilron *et al.*, *Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment*, Mayo Clin. Proc., 2015, 90, 532-545).

Numerosas publicaciones del estado de la técnica coinciden en considerar que el arsenal
20 terapéutico disponible actualmente para el tratamiento del dolor neuropático es reducido y de eficacia limitada, por lo que existe una necesidad de desarrollar nuevas alternativas, tal como se destaca en el artículo Sałat *et al.*, *New investigational drugs for the treatment of neuropathic pain*, Expert Opin. Investig. Drugs, 2014, 23, 1093-104, en el que se revisan algunos de los nuevos compuestos actualmente en desarrollo para el tratamiento del dolor
25 neuropático como, por ejemplo, algunos inhibidores selectivos de los canales de sodio dependientes de voltaje del tipo Na_v1.7, como raxatrigina (CNV1014802), funapida (XEN402) o PF-05089771; antagonistas de los canales de calcio tipo N o tipo T, como los productos Z160 o Z944; inhibidores de los receptores de angiotensina II tipo AT₂, como el producto EMA401; o inhibidores del factor de crecimiento nervioso (NGF), por ejemplo,
30 tanezumab.

Así pues, a la vista su alta prevalencia, de su gran impacto en la calidad de vida de los pacientes, y de la escasa eficacia de los tratamientos actuales, persiste la necesidad de disponer de nuevos fármacos que sean eficaces para el tratamiento del dolor neuropático,

que contribuyan a incrementar el arsenal terapéutico disponible y permitan un mejor control de dicha patología.

Objeto de la invención

5 El objeto de la presente invención es el uso de un disacárido disulfatado de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor neuropático.

Otro aspecto de la invención es el uso de una composición farmacéutica que comprende un disacárido de fórmula (I) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para la
10 preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor neuropático.

Descripción de las figuras

Figura 1

La Figura 1 es un diagrama de barras en el que se representan los resultados obtenidos con el compuesto Ic y con gabapentina en un modelo experimental de alodinia mecánica
15 inducida en ratones por inyección intraplantar de capsaicina (Ejemplo 1). En el eje de ordenadas se representa el porcentaje de alodinia y en el eje de abscisas se representan en barras los diversos tratamientos efectuados. La primera barra (Ctrl) corresponde al grupo control, esto es, ratones sin tratamiento y sin inducción de alodinia. La segunda barra (Ic-0)
20 corresponde a animales con alodinia inducida por inyección de capsaicina, y sin tratamiento farmacológico. El resto de barras corresponden a animales con alodinia inducida por inyección de capsaicina, sometidos a diferentes tratamientos por vía oral: 3 mg/Kg del compuesto Ic (Ic-3), 10 mg/Kg del compuesto Ic (Ic-10), 30 mg/Kg del compuesto Ic (Ic-30), y 40 mg/Kg de gabapentina (Gab). Los datos son medias \pm SEM de al menos 10 animales
25 por grupo experimental (***) $p < 0,001$ ANOVA y test de Dunett).

Figura 2

La Figura 2 es un diagrama de barras en el que se representan los resultados obtenidos con el compuesto Ic y con gabapentina en un modelo experimental de alodinia mecánica
30 inducida en ratas por ligadura crónica del nervio ciático (Ejemplo 2). En el eje de ordenadas se representa la mitad de la fuerza umbral que es necesario aplicar para provocar la retirada de la pata (umbral 50% del dolor, en gramos, g) y en el eje de abscisas se representa en barras los diversos grupos y tratamientos efectuados. La primera barra (Ctrl) corresponde al grupo control de animales sin alodinia, esto es, no sometidos a cirugía, y sin ningún
35 tratamiento. La segunda barra (Ic-0) corresponde a animales con alodinia inducida por

ligadura del nervio ciático, sin tratamiento farmacológico. El resto de barras corresponden a animales con alodinia inducida por ligadura del nervio ciático, sometidos a diferentes tratamientos por vía oral: 40 mg/Kg de gabapentina (Gab), 3 mg/Kg del compuesto Ic (Ic-3), 30 mg/Kg del compuesto Ic (Ic-30), y 60 mg/Kg del compuesto Ic (Ic-60). Los datos son medias \pm SEM de al menos 6 animales por grupo experimental (***) $p < 0,001$ comparado con el grupo Ic-0; \$\$\$ $p < 0,001$ comparado con el grupo Ctrl; ANOVA de una vía seguido de test post-hoc de Tukey).

Figura 3

La Figura 3 representa los resultados obtenidos con el compuesto Ic, administrado por vía oral a distintas dosis, y con el comparador gabapentina (Gab), en el modelo experimental de alodinia mecánica inducida en ratas por ligadura crónica del nervio ciático (Ejemplo 2). En el eje de ordenadas se representa la mitad de la fuerza umbral que es necesario aplicar para provocar la retirada de la pata (umbral 50% del dolor, en gramos, g), mientras que en el eje de abscisas se representa el tiempo transcurrido (en minutos) desde la administración de cada fármaco. Los círculos vacíos representan los animales tratados con 40 mg/Kg de gabapentina (control positivo), los círculos sólidos representan los animales tratados con 120 mg/Kg del compuesto Ic, los triángulos representan los animales tratados con 60 mg/Kg del compuesto Ic y los triángulos invertidos representan los animales tratados con 30 mg/Kg del compuesto Ic. Los datos son medias \pm SEM de al menos 7 animales por grupo experimental.

Figura 4

La Figura 4 representa los resultados obtenidos con el compuesto Ic en un modelo experimental de alodinia inducida en ratón por inyección del quimioterápico paclitaxel (Ejemplo 3). En el eje de ordenadas se representa la fuerza umbral que es necesario aplicar para provocar la retirada de la pata de los animales, expresada como porcentaje respecto al grupo control, constituido por animales en los que no se indujo alodinia, y en el eje de abscisas se representan los diversos grupos y tratamientos efectuados: Ctrl (grupo control, sin inducción de alodinia), A (medida basal efectuada a los animales con alodinia inducida por paclitaxel, antes de administrar el posterior tratamiento), Ic-0 (sin tratamiento, solamente se administró suero salino), Ic-7,5 (animales tratados con 7,5 mg/Kg del compuesto Ic), Ic-15 (animales tratados con 15 mg/Kg del compuesto Ic) e Ic-30 (animales tratados con 30 mg/Kg del compuesto Ic). Los datos son medias \pm SEM de al menos 7 animales por grupo

experimental (** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$; comparado con el grupo Ctrl, ANOVA de una vía y test post-hoc de Dunnett).

Figura 5

5 La Figura 5 representa los resultados obtenidos con el compuesto Ic en un modelo experimental de alodinia inducida en ratón por inyección de paclitaxel (Ejemplo 3). Se administró una dosis diaria de Ic durante 5 días consecutivos, en coadministración con paclitaxel. En el eje de ordenadas se representa la fuerza umbral que es necesario aplicar para provocar la retirada de la pata de los animales (en gramos, g) y en el eje de abscisas se representan los diversos grupos y tratamientos efectuados. En el primer par de barras se comparan los animales sin ningún tratamiento (Ctrl) con los que recibieron paclitaxel juntamente con suero salino, es decir, no recibieron tratamiento con el compuesto Ic (Tax+Ic-0). En el segundo par de barras se compara el grupo control (Ctrl) con el grupo de animales que fueron tratados conjuntamente con paclitaxel y 30 mg/Kg del compuesto Ic (Tax+Ic-30). Los datos son medias \pm SEM de al menos 7 animales por grupo experimental (*** $p < 0,001$ comparación con el grupo Ctrl, test t- Student).

Figura 6

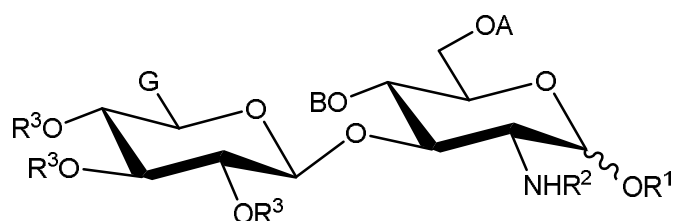
20 La Figura 6 representa los resultados obtenidos con el compuesto Ic en un modelo experimental en ratón de alodinia al frío inducida por inyección subcutánea de carragenina (Ejemplo 4). La sensibilidad al frío se cuantificó por administración de una gota de acetona en la superficie plantar de las patas traseras y midiendo subsecuentemente el tiempo de lamido de la pata por parte de los animales. En el eje de ordenadas se representa el tiempo de lamido de la pata (en segundos) y en el eje de abscisas se representan los diferentes tratamientos. El primer par de barras corresponde al grupo de animales control (Ctrl), sin tratamiento farmacológico, mientras que el segundo par de barras corresponde al grupo de animales tratados con 60 mg/Kg del compuesto Ic (Ic-60). En cada grupo, la barra de la izquierda (rayada) representa el resultado del test referido a la pata trasera sensibilizada con carragenina (ipsilateral) y la barra de la derecha representa el resultado del test referido a la pata trasera no sensibilizada (contralateral). Los datos son medias \pm SEM de al menos 7 animales por grupo experimental (** $p < 0,01$ comparado con barra blanca del Ctrl, t-test apareado de dos vías; ### $p < 0,001$ comparado con la barra gris del Ctrl, t-test no apareado de dos vías).

Figura 7

La Figura 7 es un diagrama de barras en el que se representan los resultados obtenidos con el compuesto Ic en un modelo experimental en rata de alodinia mecánica por diabetes inducida por inyección de estreptozotocina (Ejemplo 5). En el eje de ordenadas se representa la mitad de la fuerza umbral que es necesario aplicar para provocar la retirada de la pata (umbral 50% del dolor, en gramos, g) y en el eje de abscisas se representa en barras los diversos grupos y tratamientos efectuados. De izquierda a derecha, la primera barra representa el valor umbral de dolor de los animales antes de empezar el protocolo de inducción de diabetes. En las dos siguientes barras, la de líneas verticales corresponde con el valor a día 25 del protocolo antes de la administración del compuesto, y la de rayas horizontales el valor del grupo experimental después de la administración del salino en ese mismo día del protocolo. A continuación, en las tres siguientes barras, en orden creciente de intensidad de grises se representan los valores del 50% de fuerza umbral antes de retirar la pata de 3 dosis del compuesto Ic: 3, 10 y 30 mg/kg. Por último, la barra blanca representa el valor obtenido tras la administración del fármaco control gabapentina a la dosis de 40 mg/kg. En todos los casos, los dtos son medias \pm SEM de entre 7 y 10 animales por grupo experimental (**p<0,01. ***p<0,001 comparado con el grupo de animales administrados con salino; barra gris con rayas horizontales. T-test no apareado de dos vías).

Descripción detallada de la invención

El objeto de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula (I):



en donde:

- R¹ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, fenilalquilo de menos de 10 átomos de carbono y -COCH₃;
- R² se selecciona entre hidrógeno, -COCH₃ y -SO₃Y;
- R³ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, fenilalquilo de menos de 10 átomos de carbono, -COCH₃ y -COPh, donde Ph es fenilo;
- G se selecciona entre -COOR⁴ y -COOY;
- A y B se seleccionan, independientemente entre sí, entre hidrógeno, -SO₃H, -SO₃Y y -COCH₃;

en donde necesariamente O A o B es o bien -SO₃H, o bien -SO₃Y,

R⁴ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₂ y arilalquilo de menos de 16 átomos de carbono, e

Y es un catión orgánico o inorgánico;

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor neuropático.

Alternativamente, el objeto de la presente invención puede formularse como el compuesto de fórmula (I), o bien una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del dolor neuropático.

O alternativamente, el objeto de la presente invención puede formularse también como un método para tratar el dolor neuropático en un sujeto necesitado de ello que comprende la administración de un compuesto de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Típicamente, se administra una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula (I).

Los disacáridos representados por la fórmula (I) se habían descrito previamente en el estado de la técnica en relación al tratamiento de la artrosis, o de enfermedades o lesiones relacionadas con los tendones, ligamentos o huesos, y también por su actividad neuroprotectora debido a la inhibición la producción de especies reactivas de oxígeno.

Los autores de la presente invención han constatado que, sorprendentemente, los disacáridos de fórmula (I) resultan ser notablemente eficaces para el tratamiento del dolor neuropático, como se demostró en una serie modelos experimentales, específicos y bien representativos para dicha patología.

Compuesto de fórmula (I)

El compuesto de fórmula (I) es un disacárido con uniones β (1 \rightarrow 3) entre el ácido glucurónico, o un derivado del mismo, y un derivado de la glucosamina, y presenta al menos un grupo sulfato en la posición C-4 y/o C-6 del anillo de glucosamina.

Los disacáridos de fórmula (I) se describen en la solicitud de patente europea EP1300411-A1, en la cual se proporcionan métodos para su preparación. En dicho documento, los disacáridos de fórmula (I) se proponen como una alternativa al uso del ácido hialurónico para el tratamiento de la artrosis y la inflamación.

Adicionalmente, también se ha descrito el uso de los disacáridos de fórmula (I) para el tratamiento de enfermedades o lesiones de los tendones, ligamentos o huesos, tal como se describe en la solicitud de patente internacional WO2008/151898-A1, así como su uso como neuroprotectores y en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y/o neurovasculares, debido a su capacidad para reducir la formación de especies reactivas de oxígeno, protegiendo frente a la muerte celular inducida por estrés oxidativo y por privación de oxígeno y glucosa, tal como se describe en la solicitud de patente internacional WO2011/080203-A1. En este último documento también se proporciona un método alternativo para la preparación de los compuestos de fórmula (I).

En la definición del compuesto de fórmula (I), un grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado incluye, como es bien conocido en la materia, los siguientes grupos alquilo: metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *tert*-butilo; un grupo alquilo C₁-C₂ incluye los grupos metilo y etilo; un grupo fenilalquilo de menos de 10 átomos de carbono se refiere a un grupo -alk-Ph en donde alk representa un grupo alquileo, lineal o ramificado, y Ph representa un grupo fenilo, en donde el número total de átomos de carbono del grupo -alk-Ph es inferior a 10; un grupo arilalquilo de menos de 16 átomos de carbono se refiere a un grupo -alk-Ar en donde alk representa un grupo alquileo lineal o ramificado, y Ar representa un carbociclo aromático, monocíclico o policíclico, no sustituido, y en donde el número total de átomos de carbono del grupo -alk-Ar es inferior a 16; Y es un catión orgánico o inorgánico, es decir, Y se elige entre un catión inorgánico, por ejemplo, de un metal alcalino, típicamente litio, sodio o potasio, y un catión orgánico, por ejemplo, un grupo amonio o un grupo alquilamonio.

El compuesto de fórmula (I) posee un carbono anomérico en su estructura, que se representa con el enlace ondulado en la figura. El uso según la presente invención incluye el compuesto de fórmula (I) en sus dos formas anoméricas α y β , así como sus mezclas.

En una realización preferida, el uso según la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), según se ha definido anteriormente, en donde:

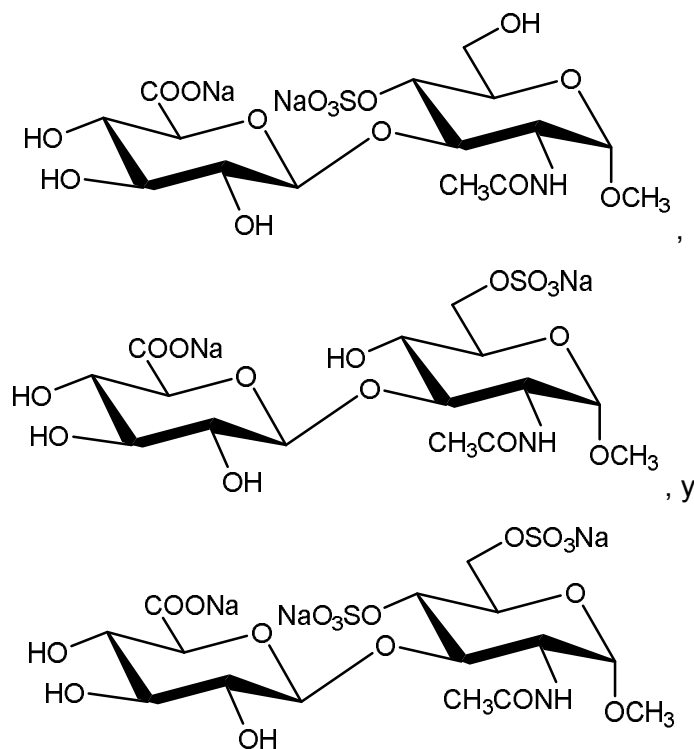
- R¹ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄ lineal, y
- G se selecciona entre -COOR⁴ y -COOY, en donde R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₂ e Y es un catión inorgánico, preferiblemente el catión sodio.

35

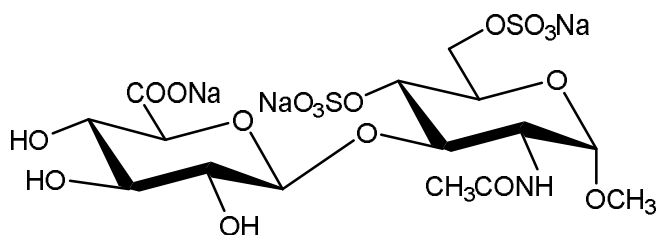
En una realización más preferida el compuesto de fórmula (I) es aquél en donde R¹ es hidrógeno, R² es -COCH₃ y R³ es hidrógeno. En otra realización igualmente preferida, R¹ es metilo, R² es -COCH₃ y R³ es hidrógeno.

- 5 En una realización particularmente preferida, el compuesto de fórmula (I) es aquél en donde A es hidrógeno, B es -SO₃Y y G es -COOY, en donde Y es un catión inorgánico, preferiblemente sodio. En otra realización igualmente preferida, A es -SO₃Y, B es hidrógeno, y G es -COOY, en donde Y es un catión inorgánico, preferiblemente sodio. En otra realización igualmente preferida A y B son -SO₃Y y G es -COOY, en donde Y es un catión inorgánico, preferiblemente sodio.
- 10

En una realización aún más preferida del uso según la presente invención, el compuesto de fórmula (I) se elige de entre el grupo formado por los siguientes compuestos:



- 15 En una realización particularmente preferida del uso según la presente invención, el compuesto de fórmula (I) es el siguiente:



Este compuesto (sal trisódica de 2-acetamido-2-desoxi-3-O-(ácido β -D-glucopiranosil urónico)-4,6-di-O-sulfo- α -D-glucopiranosido de metilo), se denomina compuesto Ic en los
5 ejemplos.

Tratamiento del dolor neuropático

El dolor neuropático se refiere, como es bien conocido por el experto en la materia, al dolor que se origina por una disfunción del sistema nervioso, como consecuencia directa de una
10 lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial.

Los tipos de dolor neuropático susceptibles de ser tratados con los compuestos de fórmula (I), según el uso de la presente invención, son, por ejemplo, neuropatía diabética, neuralgia post-herpética, neuropatía inducida por quimioterapia, neuropatía asociada a VIH,
15 neuropatía asociada a artritis reumatoide, neuropatía asociada a artrosis, neuropatía asociada a fibromialgia, diversas neuralgias craneofaciales, como la neuralgia del trigémino, neuralgia del glosofaríngeo, neuralgia del ganglio esfenopalatino, neuralgia vidiana, dolor facial persistente idiopático o neuralgia facial atípica primaria, por ejemplo; dolor asociado al miembro fantasma, dolor post-accidente vascular cerebral, síndrome del dolor post-quirúrgico, dolor por esclerosis múltiple o dolor por lesión de la médula espinal, entre otros.
20

Los síntomas más habituales del dolor neuropático son dolor persistente punzante, ardiente, escociente o quemante, con crisis lancinantes, disestesias y parestesias. Entre las manifestaciones clínicas más características del dolor neuropático están la alodinia y la
25 hiperalgesia, ambas relacionadas con una hipersensibilidad ante estímulos externos. La alodinia se refiere a la percepción como dolorosos de estímulos que normalmente no provocan dolor, mientras que la hiperalgesia se define como una respuesta aumentada a un estímulo modestamente doloroso. Se distingue habitualmente entre alodinia térmica (al calor o al frío) y alodinia mecánica. La alodinia al frío, por ejemplo, se caracteriza por una
30 sensibilidad exagerada al frío que conduce a experimentar dolor a temperaturas que, en condiciones normales, se perciben como inocuamente frescas.

Se ensayó la eficacia de los compuestos de fórmula (I), en particular del compuesto Ic, para el tratamiento del dolor neuropático, empleando diversos modelos experimentales representativos de dicha patología. Sorprendentemente, se observó que el compuesto Ic resulta notablemente eficaz en el tratamiento y/o la prevención de los síntomas del dolor neuropático en todos los modelos ensayados.

Así, en el Ejemplo 1 se describe un ensayo experimental en ratones de alodinia mecánica inducida por inyección intraplantar de capsaicina, según el modelo descrito en el artículo Entrena *et al.*, *Antagonism by haloperidol and its metabolites of mechanical hypersensitivity induced by intraplantar capsaicin in mice: role of sigma-1 receptors*, *Psychopharmacology*, 2009, 205, 21-33. Este ensayo se basa en la inducción de hipersensibilidad (alodinia) en los ratones mediante la inyección de capsaicina en la pata trasera derecha. La alodinia se cuantifica midiendo la disminución en el tiempo de latencia en los ratones hipersensibilizados hasta la retirada de la pata, al aplicar sobre ella un estímulo mecánico. Tal como se describe en dicho ejemplo, el compuesto Ic muestra un notable efecto en la reversión de la alodinia en este modelo (Figura 1).

En el Ejemplo 2 se describe un ensayo experimental de alodinia mecánica inducida en ratas por ligadura crónica del nervio ciático, según el modelo descrito en el artículo Decosterd *et al.*, *Spared nerve injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain*, *Pain*, 2000, 149-158. Este modelo se basa en provocar una alodinia mecánica en ratas mediante la ligadura de dos de las tres ramas del nervio ciático (tibial y peroneal), dejando la rama sural intacta. La alodinia así inducida se cuantifica por la disminución observada en la fuerza umbral que es necesario aplicar para producir la retirada de la pata en los animales sometidos a la ligadura. Tal como se describe en dicho ejemplo, se observa que la administración de distintas dosis del compuesto Ic es eficaz para revertir la alodinia inducida en dicho modelo (Figuras 1 y 2).

En el Ejemplo 3 se utiliza un modelo experimental en ratón basado en la inducción de alodinia por inyección intraperitoneal de paclitaxel, tal como se describe en los artículos Smith *et al.*, *Paclitaxel-induced neuropathic hypersensitivity in mice: responses in 10 inbred mouse strains*, *Life Sci.*, 2014, 2593-2604 y Palomano *et al.*, *Chemotherapy-evoked painful peripheral neuropathy*, *Pain Med.*, 2001, 2 (1), 8-14. En ensayos alternativos, el compuesto Ic se administró posteriormente a la inducción de alodinia por paclitaxel, o bien se administró

conjuntamente con dicho quimioterápico. Se observa que el compuesto Ic, es eficaz tanto para revertir la alodinia inducida por paclitaxel (Figura 4), como para prevenir su desarrollo cuando se coadministra con paclitaxel (Figura 5).

5 En el Ejemplo 4 se emplea un modelo experimental de alodinia al frío inducida en ratones por inyección subcutánea de carragenina, según se describe en el artículo Choi *et al.*, *Behavioral signs of ongoing pain and cold allodynia in a rat model of neuropathic pain*, Pain, 1994, 59 (3), 369-376. Este ensayo se basa en provocar una alodinia al frío en ratones por inyección subcutánea de carragenina en la superficie plantar de una de las patas traseras de
10 los animales, y medir posteriormente la sensibilidad al frío por aplicación de acetona sobre la superficie plantar de ambas patas traseras: la ipsilateral (la misma donde se inyectó la carragenina) y la contralateral (la pata trasera no sensibilizada). La sensibilidad al frío se cuantifica midiendo el tiempo de lamido de la pata por parte de los animales durante 5 minutos tras la aplicación de la acetona. Tal como se describe en dicho ejemplo, el
15 compuesto Ic es eficaz para revertir la alodinia al frío según este modelo (Figura 6).

En el Ejemplo 5 se describe un ensayo experimental de alodinia mecánica en ratas por diabetes inducida por inyección intraperitoneal de estreptozotocina, en base al modelo descrito en el artículo Courteix *et al.*, *Streptozocin-induced diabetic rats: behavioural
20 evidence for a model of chronic pain*, Pain, 1993, 81-88. Este modelo se basa en provocar una alodinia mecánica en ratas por inducción de diabetes mediante la inyección intraperitoneal de estreptozotocina. Se observa que la administración de distintas dosis del compuesto Ic es eficaz para revertir la alodinia inducida por diabetes, según se cuantifica por el incremento estadísticamente significativo observado en los animales tratados, de la
25 fuerza umbral que es necesaria aplicar para producir la retirada de la pata en los animales (Figura 7).

El tratamiento según la presente invención está indicado para ser aplicado a cualquier animal mamífero que precise dicho tratamiento, preferiblemente los seres humanos.

30

En el marco de la presente invención, el término tratamiento incluye el tratamiento con finalidad terapéutica, es decir, encaminado a la eliminación o reducción de los síntomas del dolor neuropático, cuando éstos ya se han manifestado, y también incluye el tratamiento con finalidad preventiva o profiláctica, es decir, encaminado a prevenir o retrasar la aparición de
35 los síntomas del dolor neuropático antes de que aparezcan, en pacientes que sufren

enfermedades o presentan situaciones clínicas propicias para el desarrollo de dicha patología, por ejemplo, en pacientes de cáncer sometidos a quimioterapia.

5 En una realización, el uso según la presente invención se refiere específicamente a revertir o prevenir los síntomas de alodinia mecánica o alodinia al frío.

10 En una realización, el uso según la presente invención se refiere al tratamiento de la neuropatía diabética. La neuropatía diabética tiene su origen en una lesión de los nervios periféricos que ocurre en personas diabéticas, y que está relacionada con los daños microvasculares producidos por la hiperglucemia y el fracaso de la insulina para controlar los niveles plasmáticos de glucosa.

15 En otra realización, el uso según la presente invención se refiere al tratamiento de la neuralgia post-herpética. La neuralgia post-herpética es una complicación asociada al herpes zóster, caracterizada por un el dolor continuo a lo largo de un nervio y de sus ramificaciones, que persiste después de desaparecer la erupción del herpes.

20 En otra realización, el uso según la presente invención se refiere al tratamiento de la neuropatía inducida por quimioterapia. La neuropatía periférica inducida por quimioterapia se considera la complicación neurológica más frecuente del tratamiento del cáncer, y se asocia principalmente al tratamiento con los fármacos anti-cancerígenos vincristina, paclitaxel, docetaxel, o los basados en platino (cisplatino y oxaliplatino), entre otros.

25 En otra realización, el uso según la presente invención se refiere al tratamiento de la neuropatía asociada a VIH (virus de inmunodeficiencia adquirida humana). La neuropatía asociada a VIH es una complicación común en pacientes con VIH que tiene su origen en un daño nervioso que puede ser causado tanto por el virus como por algunos tratamientos contra el VIH, y que generalmente causa dolor, adormecimiento, ardor, o picazón en las extremidades.

30 En otra realización, el uso según la presente invención se refiere al tratamiento de la neuropatía asociada a artritis reumatoide. Este tipo de dolor neuropático se refiere a las manifestaciones neurológicas extra-articulares que se presentan en algunos pacientes con artritis reumatoide, y que pueden involucrar tanto al sistema nervioso central como al
35 periférico.

En otra realización, el uso según la presente invención se refiere al tratamiento de la neuropatía asociada a artrosis, relacionado con el tratamiento del dolor de tipo neuropático que manifiestan algunos pacientes afectados de artrosis.

5

En otra realización, el uso según la presente invención se refiere al tratamiento de la neuropatía asociada a fibromialgia. Este uso de la invención se refiere al tratamiento de las manifestaciones de dolor de origen neuropático presentes en los pacientes con fibromialgia.

10

En otra realización, el uso según la presente invención se refiere al tratamiento de la neuralgia del trigémino. La neuralgia del trigémino se define como un trastorno neuropático del nervio trigémino que causa un dolor punzante en partes de la cara, y puede tener su origen en una presión ejercida sobre el nervio del trigémino a causa de un tumor, o por algún vaso sanguíneo, por un traumatismo, o puede estar asociado a la esclerosis múltiple.

15

En otra realización, el uso según la presente invención se refiere al tratamiento de la neuralgia del glosofaríngeo. La neuralgia del glosofaríngeo es una neuralgia que afecta al nervio glosofaríngeo y se caracteriza por un dolor intenso localizado alrededor de la garganta y el oído, y que puede ser desencadenado por la deglución, masticación, carraspeo o por el hecho de hablar.

20

En otra realización, el uso según la presente invención se refiere al tratamiento del dolor asociado al miembro fantasma. Este tipo de dolor neuropático se refiere a la presencia de sensaciones dolorosas en una extremidad ausente, tras una amputación.

25

Composiciones farmacéuticas

Otro aspecto de la presente invención es el uso de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), según se ha definido anteriormente, o bien una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor neuropático.

30

O formulado de otro modo, otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), según se ha definido anteriormente, o bien una

sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento del dolor neuropático.

5 O formulado aún de otro modo, otro aspecto de la invención es un método para el tratamiento del dolor neuropático en un paciente necesitado de ello que comprende la administración de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o bien una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 La composición farmacéutica cuyo uso forma parte de la presente invención generalmente puede ser administrada por cualquier vía de administración, por ejemplo, por vía oral, sublingual, rectal, nasal, ocular, por vía tópica, o por vía parenteral mediante el uso de una forma inyectable, por ejemplo, inyecciones por vía intravenosa, subcutánea, intradérmica, intraarticular, o intramuscular.

15 Esta composición puede estar en cualquier forma farmacéutica, adaptada al tipo de administración deseada. Las formas farmacéuticas habituales y su modo de preparación son bien conocidas para el experto en la materia y se describen, por ejemplo, en el manual de tecnología farmacéutica *Remington, The Science and Practice of Pharmacy*, Lippincott
20 Williams & Wilkins, 21st Edition, 2015, [ISBN 0-683-306472].

En una realización de la invención, la composición farmacéutica es para su administración por vía oral. Las formas farmacéuticas aptas para la administración oral pueden estar en forma líquida, como soluciones o suspensiones, o bien en forma sólida, como comprimidos,
25 cápsulas, polvos, o granulados, por ejemplo.

En otra realización de la invención, la composición farmacéutica es para su administración por vía tópica. Las formas aptas para la administración tópica pueden estar en forma líquida o semi-sólida, en forma de cremas, lociones, o pastas, por ejemplo.

30 En otra realización de la invención, la composición farmacéutica es para su administración por vía parenteral. Las formas aptas para la administración parenteral pueden estar en forma de soluciones, suspensiones o emulsiones, o bien en forma sólida, típicamente en forma de polvo, adecuada para ser reconstituida con un líquido previamente a su
35 administración.

El experto en la materia no tendrá dificultad en formular dicha composición con la ayuda de excipientes farmacéuticamente aceptables, elegidos según el tipo de forma farmacéutica y de la vía de administración. Las características fisicoquímicas de los principales excipientes, así como el nombre de los productos comerciales bajo los que se comercializan se pueden encontrar, por ejemplo, en el libro R.C. Rowe *et al.*, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Pharmaceutical Press, 6th Edition, 2009, [ISBN 978 0 85369 792 3].

La composición cuyo uso forma parte de la presente invención comprende el compuesto de fórmula (I), o bien una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, típicamente comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho compuesto.

Dicha cantidad terapéuticamente efectiva, que es adecuada para un tratamiento efectivo del dolor neuropático, puede variar en función de diversos factores, tales como la vía de administración, la patología concreta a tratar y la gravedad de la misma.

En general, la dosis diaria terapéuticamente efectiva de los compuestos de la presente invención está comprendida entre 0,01 mg/Kg/día y 100 mg/Kg/día, más preferiblemente comprendida entre 1 mg/Kg/día y 30 mg/Kg/día.

Dicha dosis puede administrarse según diferentes posologías, adaptadas a cada paciente y para cada determinada patología, y según la ruta de administración y de la forma farmacéutica utilizadas. Típicamente, puede emplearse una única administración diaria, o bien repartida en dos o más administraciones al día. Eventualmente, también pueden seguirse pautas de tratamiento con menores frecuencias, inferiores a una dosis diaria.

Ejemplos

Se ensayó la eficacia de los compuestos de fórmula (I) en diversos modelos experimentales de dolor neuropático, tal como se describe a continuación en los Ejemplos 1, 2, 3, 4 y 5. En todos los casos, el compuesto elegido como representativo de los compuestos de fórmula (I) fue la sal trisódica de 2-acetamido-2-desoxi-3-O-(ácido β -D-glucopiranosil urónico)-4,6-di-O-sulfo- α -D-glucopiranosido de metilo (compuesto Ic).

Ejemplo 1 Eficacia del compuesto Ic en un modelo de alodinia mecánica inducida por capsaicina

Para este ensayo se emplearon 6 grupos de ratones, con entre 8 y 12 animales en cada grupo. Tras dejar un tiempo de aclimatación a los animales en las cámaras de experimentación, se les administró en la pata derecha trasera una solución con 1 µg de capsaicina, o bien solamente solvente (tampón fosfato salino, PBS: “*phosphate buffered saline*”) al grupo control. Transcurridos 15 minutos de la inyección, se aplicaron distintos estímulos mecánicos con un filamento de von Frey con una fuerza de 0,5 g en un estesiómetro, y se registraron los valores del tiempo de latencia hasta la retirada de la pata. El tiempo máximo de aplicación del estímulo mecánico fue de 50 segundos y cada estímulo fue aplicado 3 veces, dejando un intervalo mínimo de 30 segundos entre cada aplicación, de manera que la media de las tres medidas fue el valor asignado para cada animal para el tiempo de latencia hasta la retirada.

Para evaluar el efecto del compuesto Ic en la alodinia así inducida, dicho compuesto se administró por sonda gástrica disuelto en solución salina, 45 minutos antes del ensayo, en distintas dosis (3, 10 y 30 mg/Kg). Con fines comparativos, un grupo de animales se trató únicamente con el vehículo (solución salina) y otro grupo se trató con gabapentina a una dosis de 40 mg/Kg, como control positivo.

Para cuantificar el efecto antialodínico, se asignó un valor del 100% de alodinia al tiempo de latencia de los animales inyectados con capsaicina y sin tratamiento farmacológico (tratados únicamente con el vehículo). El resto de valores se normalizaron con respecto a éste.

Los resultados obtenidos se representan en el diagrama de barras de la Figura 1, donde en el eje de ordenadas se representa el porcentaje de alodinia, y en el eje de abscisas se representan los diversos grupos y tratamientos efectuados: la primera barra (Ctrl) representa el control que corresponde a ratones sin tratamiento y en los que no se indujo alodinia, inyectados solamente con el tampón fosfato salino; la segunda barra (Ic-0) representa los animales con 100% de alodinia, es decir, inyectados con capsaicina, y sin tratamiento con ningún fármaco (se administró solamente suero salino); las barras Ic-3, Ic-10 y Ic-30 representan el porcentaje de alodinia calculado para los animales sensibilizados (inyectados con capsaicina) y tratados con 3, 10 y 30 mg/Kg, respectivamente, del compuesto Ic; y la última barra (Gab) representa el porcentaje de alodinia obtenido para los animales sensibilizados (inyectados con capsaicina) y tratados con 40 mg/Kg de gabapentina. Los datos son medias \pm SEM (error estándar de la media) de al menos 10 animales por grupo experimental (***) $p < 0,001$ ANOVA y test de Dunnett).

El compuesto Ic mostró un notable efecto antialodínico, creciente con la dosis administrada, de manera que con la dosis más alta ensayada, de 30 mg/Kg (barra Ic-30), se obtuvo una reducción de la alodinia superior al 50%.

5

Ejemplo 2 Eficacia del compuesto Ic en un modelo de alodinia mecánica producida por la ligadura del nervio ciático

Para este ensayo se utilizaron grupos de ratas con entre 6 y 7 animales en cada grupo. Se indujo alodinia mecánica a los animales (excepto al grupo control) por ligadura crónica del nervio ciático, y la alodinia así inducida se registró transcurridos 7 días después de efectuar la cirugía.

El compuesto Ic se administró en diversas dosis (3, 30 y 60 mg/Kg), así como solamente suero salino como control, y la gabapentina (40 mg/Kg) como comparador positivo. Los productos se administraron por sonda gástrica 45 minutos antes de realizar la medida de la alodinia, que se cuantificó utilizando los filamentos de von Frey, según el umbral de fuerza necesario para provocar la retirada de la pata del animal.

Los resultados se resumen en la Figura 2, donde en el eje de ordenadas se representa la mitad de la fuerza umbral que es necesario aplicar para provocar la retirada de la pata (umbral 50% del dolor, en gramos, g) y en el eje de abscisas se representan en barras los diferentes grupos y tratamientos efectuados. Así, de izquierda a derecha, la primera barra representa el grupo control (Ctrl), es decir, animales sin alodinia, esto es, no sometidos a cirugía y a los que tampoco se les administró ningún tratamiento; la segunda barra (Ic-0) corresponde al grupo de animales con alodinia inducida por ligadura del nervio ciático, pero sin tratamiento farmacológico (se les administró tan solo suero salino); la tercera barra (Gab) corresponde a los animales a los que se les practicó la ligadura del nervio ciático, y que fueron tratados con el comparador gabapentina; mientras que las tres últimas barras (Ic-3, Ic-30 e Ic-60) corresponden a los animales también sometidos a ligadura del nervio ciático y tratados con el compuesto Ic, a diferentes dosis, de 3, 30 y 60 mg/Kg, respectivamente. Los datos son medias \pm SEM (error estándar de la media) de al menos 6 animales por grupo experimental (***) $p < 0,001$ comparado con el grupo Ic-0; \$\$\$ $p < 0,001$ comparado con el grupo Ctrl; ANOVA de una vía seguido de test post-hoc de Tukey).

Los resultados representados en la Figura 2 confirman que la administración de las distintas dosis estudiadas del compuesto Ic resultaron eficaces para revertir la alodinia inducida en el presente modelo. Es destacable el efecto antialodínico de las dosis de 3 y 30 mg/Kg, mientras que con la dosis superior, de 60 mg/Kg, además de producir la reversión total de la alodinia, consiguió también un efecto analgésico.

Se realizó un ensayo análogo, en el que se administraron diferentes dosis del compuesto Ic (30, 60 y 120 mg/Kg) y gabapentina (40 mg/Kg), y se midió el umbral 50% del dolor a diferentes tiempos tras la administración para evaluar la evolución temporal y la duración del efecto antialodínico. Los resultados se muestran en la Figura 3, donde en el eje de ordenadas se representa la mitad de la fuerza umbral que es necesario aplicar para provocar la retirada de la pata (umbral 50% del dolor, en gramos, g), mientras que en el eje de abscisas se representa el tiempo transcurrido (en minutos) desde la administración de cada fármaco. Los círculos vacíos representan los animales tratados con gabapentina (control positivo), los círculos sólidos representan los animales tratados con 120 mg/Kg del compuesto Ic, los triángulos representan los animales tratados con 60 mg/Kg del compuesto Ic y los triángulos invertidos representan los animales tratados con una dosis de 30 mg/Kg del compuesto Ic. Los datos son medias \pm SEM (error estándar de la media) de al menos 7 animales por grupo experimental.

Ejemplo 3 Eficacia del compuesto Ic en un modelo de dolor neuropático inducido por quimioterapia (paclitaxel)

En este ensayo se emplearon grupos de ratones de entre 7 y 12 animales por grupo, a los que se les administró por vía intraperitoneal una dosis diaria de paclitaxel de 2 mg/Kg, durante 5 días consecutivos (excepto al grupo control). La evaluación de la alodinia mecánica inducida se realizó el día 10 después de la primera inyección de paclitaxel, y se cuantificó utilizando los filamentos de von Frey, según el umbral de fuerza necesario para provocar la retirada de la pata del animal.

Para evaluar la capacidad del compuesto Ic para revertir la alodinia inducida por paclitaxel, se hizo una primera medida basal del umbral de fuerza de retirada de la pata de los animales, y a continuación se les administró por vía oral una dosis única del compuesto y se hizo una nueva medida transcurridos 45 minutos de la administración.

Los resultados obtenidos se representan de forma gráfica en la Figura 4, donde en el eje de ordenadas se representa la fuerza umbral que es necesario aplicar para provocar la retirada de la pata de los animales, expresada como porcentaje respecto al grupo control, constituido por animales en los que no se indujo alodinia, y en el eje de abscisas se representan los diferentes grupos y tratamientos efectuados. De izquierda a derecha, en primer lugar se representa el grupo control, sin inducción de alodinia (Ctrl), y a continuación (A) se representa la medida basal efectuada a los animales con alodinia inducida por paclitaxel, antes de administrar el tratamiento, que corresponde al valor máximo de alodinia inducida. A continuación se representan los tratamientos efectuados: Ic-0 (sin tratamiento, solamente se administró suero salino), e Ic-7,5, Ic-15 e Ic-30 que corresponden, respectivamente, a la administración de 7,5, 15 y 30 mg/Kg del compuesto Ic. Los datos son medias \pm SEM (error estándar de la media) de al menos 7 animales por grupo experimental (***) $p < 0,001$, ** $p < 0,01$; comparado con el grupo Ctrl, ANOVA de una vía y test post-hoc de Dunnett).

Se observó que la administración de dosis crecientes del compuesto Ic revirtió la alodinia inducida por paclitaxel.

Se realizó un segundo ensayo utilizando este mismo modelo, según el cual se administró una dosis diaria por vía oral del compuesto Ic, durante 5 días consecutivos, coadministrado con paclitaxel. La alodinia se evaluó el día 10 después del inicio del tratamiento.

La Figura 5 muestra los resultados obtenidos en este ensayo. En el eje de ordenadas se representa la fuerza umbral que es necesario aplicar para provocar la retirada de la pata de los animales (en gramos, g), mientras que en el eje de abscisas se representan los diferentes grupos y tratamientos. En el primer par de barras se comparan los animales sin ningún tratamiento (Ctrl) con los que recibieron paclitaxel juntamente con suero salino, es decir, no recibieron tratamiento con el compuesto Ic (Tax+Ic-0). En el segundo par de barras se compara el grupo control (Ctrl) con el grupo de animales que fueron tratados conjuntamente con paclitaxel y 30 mg/Kg del compuesto Ic (Tax+Ic-30). Los datos son medias \pm SEM (error estándar de la media) de al menos 7 animales por grupo experimental (***) $p < 0,001$ comparación con el grupo Ctrl, test t- Student).

Se observó que el compuesto Ic, coadministrado con paclitaxel durante 5 días previno el desarrollo de alodinia.

35

Ejemplo 4 Eficacia del compuesto Ic en un modelo de alodinia al frío

En este ensayo se emplearon 16 ratones a los que se les administró 50 µl de una solución de carragenina al 1% por inyección subcutánea en la superficie plantar de una de las patas traseras. Transcurridas 3,5 horas desde la inyección, a 9 de los animales se les administraron 60 mg/Kg del compuesto Ic por vía oral, mientras que a los 7 restantes (grupo control) se les administró solamente el vehículo (suero salino). 45 minutos después del dicho tratamiento, se cuantificó la sensibilidad al frío por administración de una gota de acetona sobre la superficie plantar de las dos patas traseras, esto es, la ipsilateral (la misma donde se inyectó la carragenina) y la contralateral (la pata trasera no sensibilizada), y a continuación se midió el tiempo de lamido de la pata durante un período de 5 minutos tras la administración de la acetona, sin tener en cuenta el comportamiento durante los 15 primeros segundos, ya que la mayoría de animales presentaban una reacción inicial a la aplicación.

Los resultados del ensayo se muestran en la Figura 6, donde en el eje de ordenadas se representa el tiempo de lamido de la pata (en segundos), y en el eje de abscisas se representan los diferentes grupos y tratamientos. El primer par de barras corresponde al grupo de animales control y el segundo par de barras corresponde a los animales tratados con 60 mg/Kg del compuesto Ic. En ambos casos, la barra de la izquierda (rayada) representa los resultados para la pata trasera sensibilizada (ipsilateral) y la de la derecha (vacía) representa los resultados para la otra pata trasera, no sensibilizada (contralateral). En todos los casos, los datos son medias \pm SEM (error estándar de la media) para los 7 o 9 animales, respectivamente, de cada grupo (** $p < 0,01$ comparado con barra blanca del Ctrl, t-test apareado de dos vías; ### $p < 0,001$ comparado con la barra gris del Ctrl, t-test no apareado de dos vías).

Se observó un fuerte efecto de alodinia al frío en la pata trasera sensibilizada por carragenina (ipsilateral), mientras que este efecto fue revertido completamente en los animales tratados con el compuesto Ic, como puede observarse en el gráfico al comparar los resultados para la pata ipsilateral (barras rayadas) entre los animales control (Ctrl) y los animales tratados con el compuesto Ic (Ic-60).

Ejemplo 5 Eficacia del compuesto Ic en un modelo de alodinia por diabetes inducida por inyección de estreptozotocina

Se indujo diabetes en ratas por inyección intraperitoneal de 60 mg/Kg de estreptozotocina durante cinco días consecutivos y la evaluación de la alodinia se llevó a cabo el día 25 tras

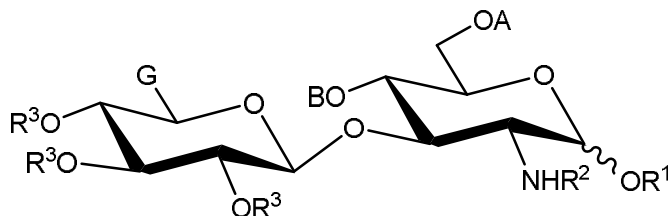
la primera inyección. Se descartaron los animales cuyo valor de glucosa en plasma no era mayor de 250 mg/ml. Para la evaluación del efecto del compuesto Ic sobre la alodinia así inducida por diabetes, se utilizaron cinco grupos de animales con al menos 7 animales en cada grupo, y la alodinia se cuantificó utilizando los filamentos de von Frey, según el umbral de fuerza necesario para provocar la retirada de la pata del animal.

El compuesto Ic se administró por vía oral a los animales por sonda gástrica, en una única administración y la alodinia se midió en cada animal inmediatamente antes de la administración y 45 minutos después de la administración. El primer grupo de animales se trató con una dosis de 3 mg/Kg del compuesto Ic, el segundo grupo con una dosis de 30 mg/Kg del compuesto Ic y el tercero, con una dosis de 30 mg/kg del mismo compuesto.

Los resultados se resumen en la Figura 7, donde en el eje de ordenadas se representa la mitad de la fuerza umbral que es necesario aplicar para provocar la retirada de la pata (umbral 50% del dolor, en gramos, g) y en el eje de abscisas se representan en barras los diferentes grupos y tratamientos efectuados. De izquierda a derecha, la primera barra corresponde al grupo de animales antes de comenzar el protocolo experimental, antes de desarrollar la diabetes. Seguidamente, el disyuntor de barras se corresponde con los datos obtenidos en los animales a día 25 tras la primera inyección de estreptozotocina antes, rayas verticales, y después, rayas horizontales, de la administración de una solución salina control. A continuación las siguientes tres barras, representan los valores obtenidos tras la administración de las tres dosis del compuesto Ic; 3, 10 y 30 mg/Kg. Por último, la barra blanca representa los valores obtenidos tras la administración del compuesto pregabalina a 40 mg/kg que actúa como control positivo del experimento. En todos los casos, los datos son medias \pm SEM (error estándar de la media) para los 7-10 animales de cada grupo (** $p < 0,01$. *** $p < 0,001$ comparado con el grupo de animales administrados con salino; barra gris con rayas horizontales. T-test no apareado de dos vías). Los resultados representados en la Figura 7 confirman que ambas dosis del compuesto Ic, 10 y 30 mg/kg, resultaron eficaces para revertir la alodinia inducida en el presente modelo. Especialmente para la dosis de 30 mg/Kg donde las diferencias resultaron estadísticamente significativas.

REIVINDICACIONES

1.- Uso de un compuesto de fórmula (I):



5 en donde:

- R¹ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, fenilalquilo de menos de 10 átomos de carbono y -COCH₃;
- R² se selecciona entre hidrógeno, -COCH₃ y -SO₃Y;
- R³ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, fenilalquilo de menos de 10 átomos de carbono, -COCH₃ y -COPh, donde Ph es fenilo;
- G se selecciona entre -COOR⁴ y -COOY;
- A y B se seleccionan, independientemente entre sí, entre hidrógeno, -SO₃H, -SO₃Y y -COCH₃;

en donde necesariamente o A o B es o bien -SO₃H, o bien -SO₃Y,

15 R⁴ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₂ y arilalquilo de menos de 16 átomos de carbono, e

Y es un catión orgánico o inorgánico;

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor neuropático.

20

2.- Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque:

- R¹ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄ lineal, y
- G se selecciona entre -COOR⁴ y -COOY, en donde R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₂ e Y es un catión inorgánico.

25

3.- Uso según la reivindicación 2, caracterizado porque R¹ es hidrógeno, R² es -COCH₃ y R³ es hidrógeno.

4.- Uso según la reivindicación 2, caracterizado porque R¹ es metilo, R² es -COCH₃ y R³ es hidrógeno.

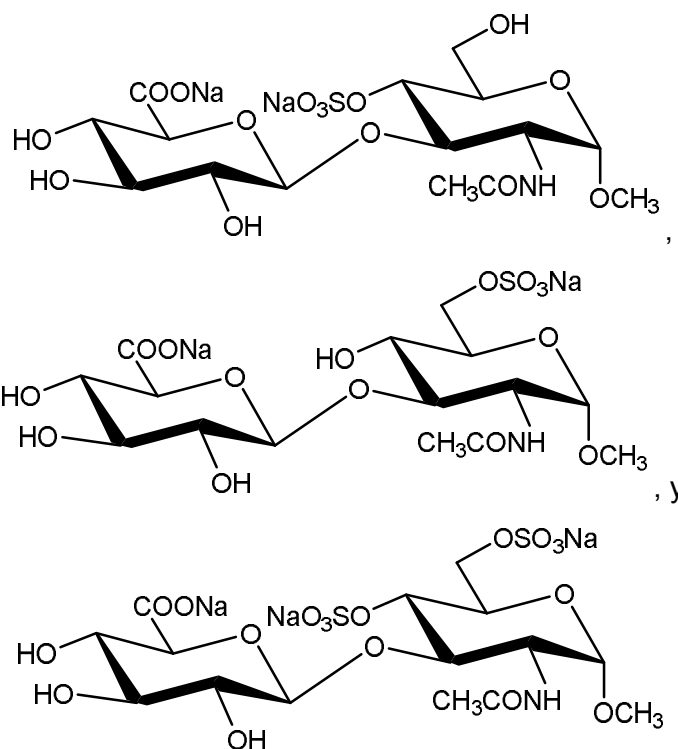
30

5.- Uso según cualquiera las reivindicaciones 3 ó 4, caracterizado porque A es hidrógeno, B es $-\text{SO}_3\text{Y}$ y G es $-\text{COOY}$, en donde Y es un catión inorgánico.

6.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 3 ó 4, caracterizado porque A es $-\text{SO}_3\text{Y}$, B es hidrógeno, y G es $-\text{COOY}$, en donde Y es un catión inorgánico.

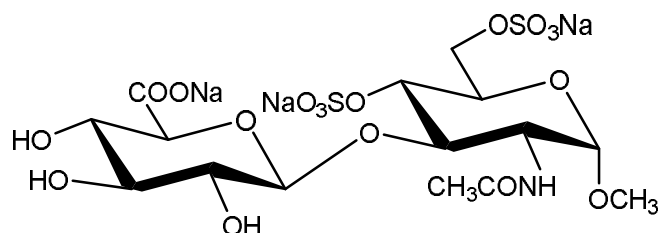
7.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 3 ó 4, caracterizado porque A y B son $-\text{SO}_3\text{Y}$ y G es $-\text{COOY}$, en donde Y es un catión inorgánico.

10 8.- Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) se elige de entre el grupo formado por los siguientes compuestos:



15

9.- Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) es:



10.- Uso de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o bien una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor neuropático.

5

11. – Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque el dolor neuropático se elige entre: neuropatía diabética, neuralgia post-herpética, neuropatía inducida por quimioterapia, neuropatía asociada a VIH, neuropatía asociada a artritis reumatoide, neuropatía asociada a artrosis, neuropatía asociada a fibromialgia, neuralgia del trigémino, neuralgia del glossofaríngeo, neuralgia del ganglio esfenopalatino, neuralgia vidiana, dolor facial persistente idiopático, neuralgia facial atípica primaria, dolor asociado al miembro fantasma, dolor post-accidente vascular cerebral, síndrome del dolor post-quirúrgico, dolor por esclerosis múltiple y dolor por lesión de la médula espinal.

10

12.- Uso según la reivindicación 11, caracterizado porque el dolor neuropático se elige entre: neuropatía diabética, neuralgia post-herpética, dolor neuropático debido a quimioterapia y neuropatía asociada a fibromialgia.

15

13.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque el tratamiento del dolor neuropático se refiere revertir o prevenir los síntomas de alodinia mecánica o alodinia al frío.

20

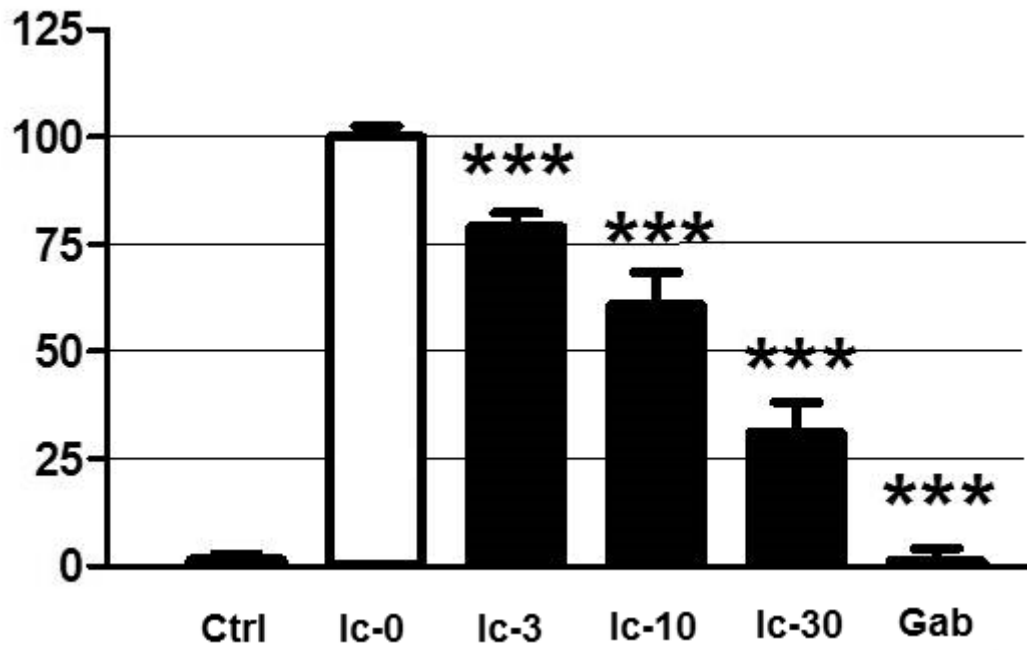


Figura 1

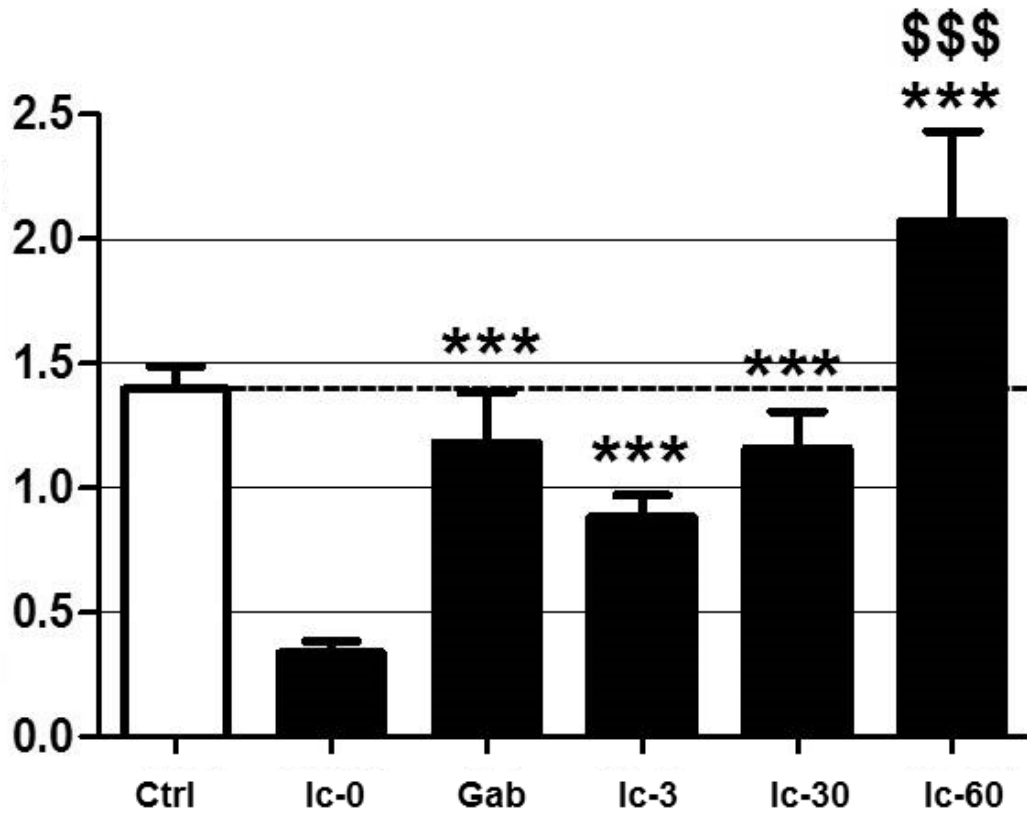


Figura 2

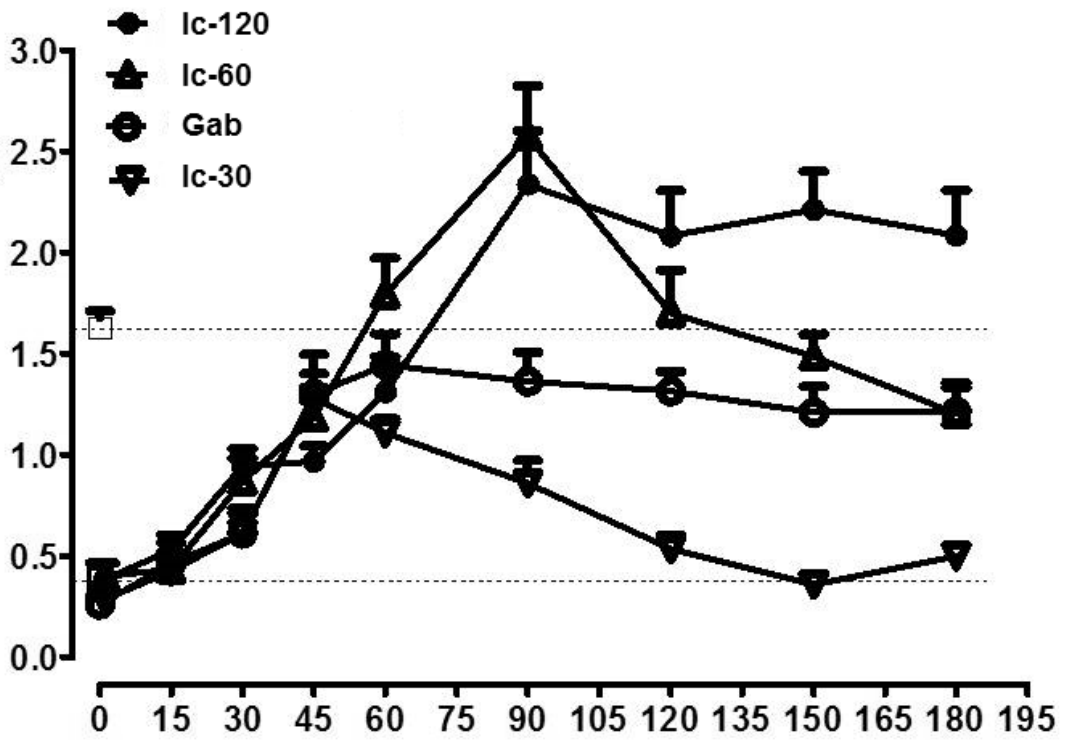


Figura 3

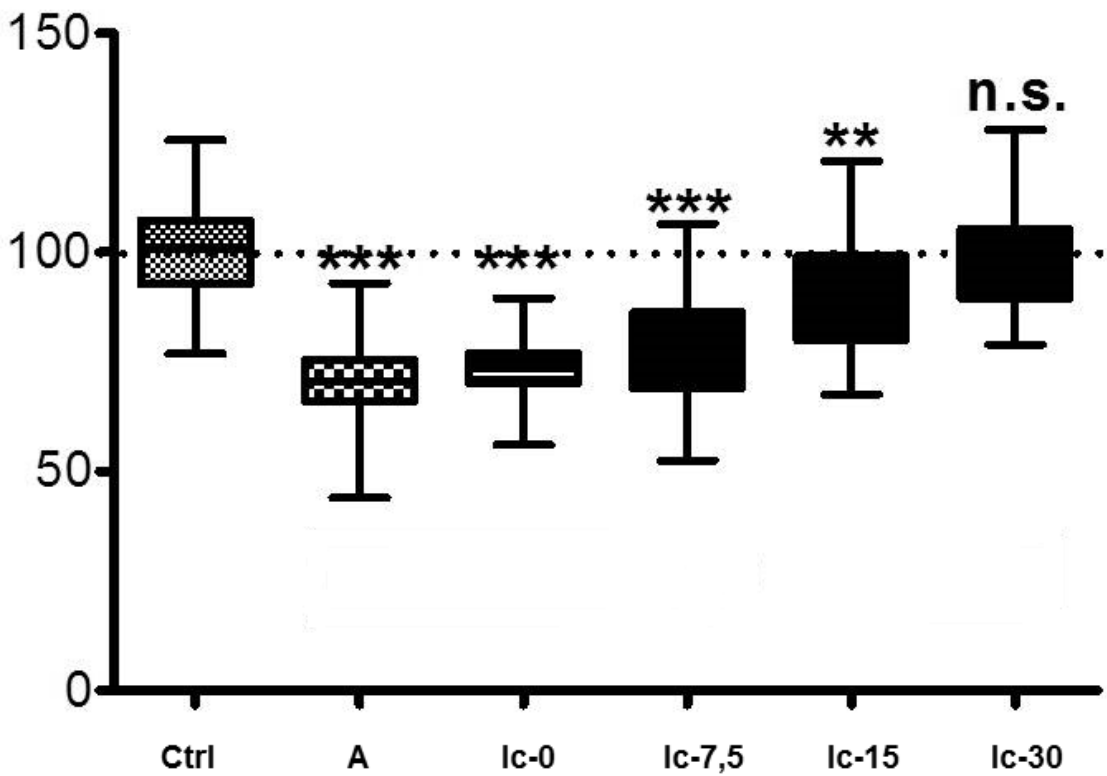


Figura 4

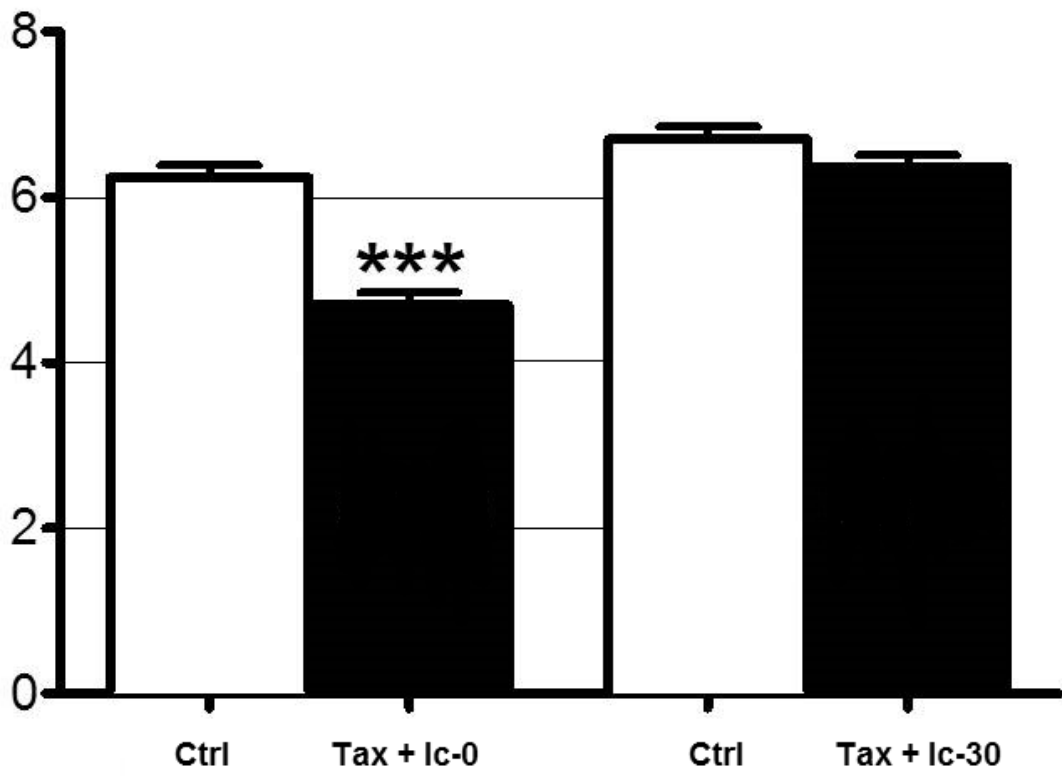


Figura 5

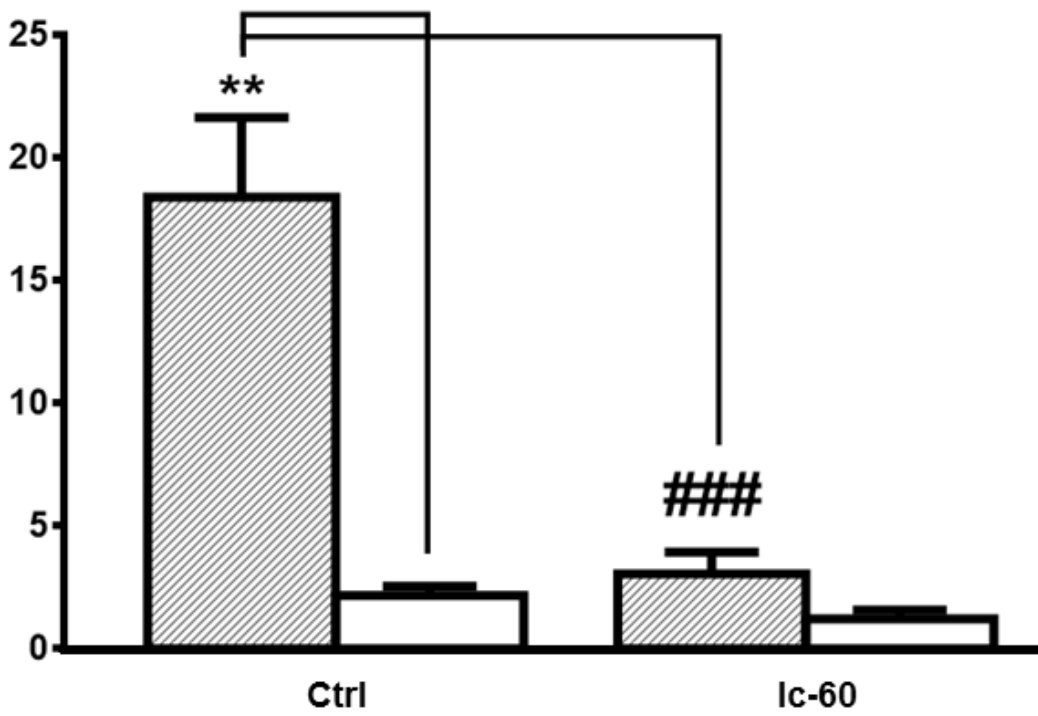


Figura 6

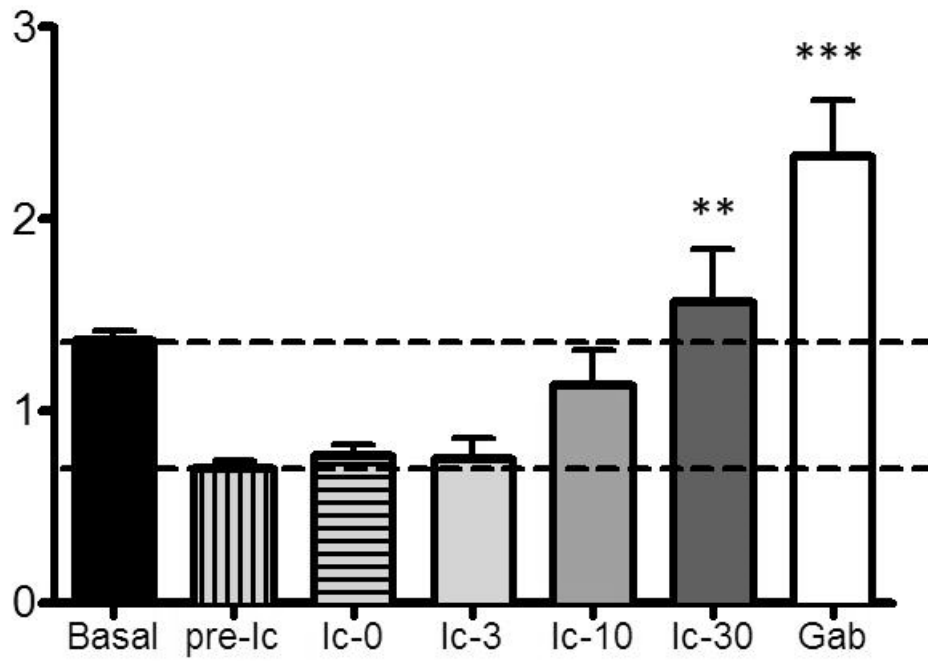


Figura 7



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201730458

②② Fecha de presentación de la solicitud: 29.03.2017

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	ES 2364683 A1 (BIOIBERICA Y UAM) 12/09/2011, Todo el documento	1-13
A	ES 2327480 A1 (BIOIBERICA) 29/10/2009, reivindicaciones	1-9
A	ES 2167251 A1 (BIOIBERICA) 01/05/2002, resumen	1-9

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe
11.08.2017

Examinador
M. Fernández Fernández

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07H11/00 (2006.01)

A61K31/7016 (2006.01)

A61K31/7008 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07H, A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, CAS, BIOSIS, ESPACENET

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 11.08.2017

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-13	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-13	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	ES 2364683 A1 (BIOIBERICA Y UAM)	12.09.2011
D02	ES 2327480 A1 (BIOIBERICA)	29.10.2009

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La solicitud se refiere al uso del compuesto de fórmula (I) de la reivindicación 1, un disacárido sulfatado, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor neuropático. Las reivindicaciones 2-8 describen posibles sustituyentes en la fórmula (I) y la reivindicación 9 concreta uno de estos compuestos. Las reivindicaciones 10-13 se refieren al uso de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de varios síntomas del dolor neuropático.

El documento D1 divulga, ver todo el documento, estos disacáridos sulfatados para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y neurovasculares: enfermedad de Alzheimer, de Parkinson, ELA , ictus... El documento D2 divulga, ver reivindicaciones, estos compuestos para el tratamiento de lesiones de tendón, ligamento o hueso.

Ninguno de estos documentos divulga el uso de estos compuestos para el tratamiento del dolor neuropático por lo que la invención se considera nueva, también se considera inventiva pues el hecho de que estos compuestos sean útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, neurovasculares o lesiones no proporciona evidencia para un técnico en la materia que puedan ser útiles en el tratamiento del dolor neuropático, tal como se reivindica en la solicitud.

En consecuencia se considera que las reivindicaciones 1-13 de la solicitud cumplen las condiciones previstas en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.