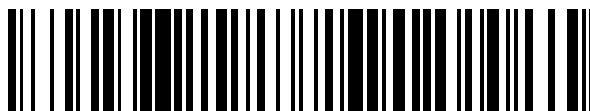


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 741 051**

51 Int. Cl.:

A61K 31/551 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.03.2016 PCT/IB2016/051158**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.09.2016 WO16139586**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2016 E 16709145 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2019 EP 3265095**

54 Título: **Uso de N-desmetilclobazam en el tratamiento de trastornos de dolor crónico y procedimientos relacionados**

30 Prioridad:

02.03.2015 EP 15157219

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

07.02.2020

73 Titular/es:

LES HÔPITAUX UNIVERSITAIRES DE GENÈVE (33.3%)

Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4

1205 Geneva, CH;

UNIVERSITÄT ZÜRICH (33.3%) y

UNIVERSITÉ DE GENÈVE (33.3%)

72 Inventor/es:

DESMEULES, JULES;

ZEILHOFER, HANNS ULRICH;

BESSON, MARIE;

DAALI, YOUSSEF;

MATHEY, ALAIN y

RALVENIUS, WILLIAM T.

74 Agente/Representante:

LÓPEZ CAMBA, María Emilia

Observaciones :

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

ES 2 741 051 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 *N*-desmetilclobazam en el tratamiento de trastornos de dolor crónico y procedimientos relacionados

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere al uso de un metabolito de la benzodiazepina clobazam y composiciones del mismo en la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos de dolor crónico.

10 **Antecedentes de la invención**

Aunque el dolor agudo es una sensación normal desencadenada en el sistema nervioso central para alertar al organismo vivo de una posible lesión, el dolor crónico se caracteriza por señales de dolor persistentes que se descargan en el sistema nervioso durante días, semanas, meses e incluso años. Puede haber habido algún evento desencadenante tal como una distensión lumbar o una infección grave, o puede haber una causa continua de dolor tal como artritis, cáncer u otitis, pero en algunos sujetos que padecen dolor crónico, la lesión anterior o el daño corporal es menos evidente. Muchas afecciones de dolor crónico afectan a las personas mayores. Los dolores crónicos normales padecidos incluyen dolor de cabeza, dolor lumbar o dolor neuropático (dolor resultante de daños en los nervios periféricos o en el sistema nervioso central mismo). Una persona puede tener dos o más afecciones de dolor crónico coexistentes. Tales afecciones pueden incluir el síndrome de fatiga crónica, la endometriosis, la fibromialgia, la enfermedad inflamatoria intestinal, la cistitis intersticial, la disfunción de la articulación temporomandibular y la vulvodinia.

Los investigadores clínicos han encontrado que, a menudo, los pacientes de dolor crónico tienen niveles de endorfinas inferiores a los normales en su líquido cefalorraquídeo y que el estrés sería un factor implicado en el dolor crónico, dado que la ansiedad, el estrés, la depresión, el enojo y la fatiga interactúan de forma compleja con el dolor crónico y pueden disminuir la producción de anestésicos naturales tales como endorfinas y similares por parte del cuerpo. Además, tales sentimientos negativos pueden aumentar el nivel de sustancias que amplifican las sensaciones de dolor, lo que causa un círculo vicioso de dolor para el sujeto. Incluso las defensas corporales más básicas pueden quedar comprometidas por un evento prolongado de dolor crónico y existen pruebas considerables de que un dolor constante puede suprimir o deprimir el sistema inmunitario.

La gestión farmacológica del dolor crónico sigue siendo una necesidad médica no satisfecha. A la luz de los avances recientes en la comprensión de la neurobiología en los estados de dolor crónico, se han propuesto enfoques basados en los mecanismos (Rowbotham, 2005, *Neurology*, 65 (12 supl. 4): P66-73). En la última década, la disminución de la inhibición sináptica en la médula espinal se ha reconocido como una contribución importante a la sensibilización central (Zeilhofer y col., 2012, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 52, 111-33), un fenómeno clave en el dolor inflamatorio y neuropático crónico.

Desde el punto de vista terapéutico, solo hay unas pocas alternativas (pregabalina, gabapentina, duloxetina y ciertos opioides) que son eficientes para el tratamiento del dolor crónico o del dolor constante espontáneo. En la mayoría de los casos, estos principios activos son solo parcialmente activos y tienen efectos secundarios importantes que limitan su uso.

Las benzodiazepinas (BZD) que se usan actualmente por sus propiedades ansiolíticas y anticonvulsivas se consideran carentes de efecto analgésico en humanos y en las directivas internacionales actuales no se recomienda su uso para el tratamiento del dolor agudo ni del crónico (Corrigan y col., 2012, *Cochrane Database Syst. Rev.*, 5: p. CD009486; Wiffen y col., 2013, *Cochrane Database Syst. Rev.*, 11: p. CD01056). En los seres humanos, la investigación sobre el efecto analgésico de las BZD es escasa y controvertida. En voluntarios sanos, los agonistas clásicos del sitio de las BZD tales como clonazepam y clobazam ejercen un débil efecto analgésico cuando se administran en las dosis terapéuticas estándar (Besson y col., 2015, *Pain*, 156: 397-404).

En la investigación clínica, se ha usado diazepam como placebo activo en un estudio para demostrar el efecto analgésico de fentanilo en pacientes con dolor neuropático crónico no debido al cáncer (Dellemijn y col., 1997, *Lancet*, 349: 753-8). Por otro lado, el uso de clonazepam está extendido en la práctica para tratar el dolor neuropático y ha demostrado eficacia para el dolor miofascial, la disfunción de la articulación temporomandibular, el dolor neuropático relacionado con el cáncer y en la estomatodinia cuando se usa por vía tópica (Gremeau-Richard y col., 2004, *Pain*, 108: 51-7). Sin embargo, el uso de las BZD para el dolor crónico queda bastante limitado por sus efectos secundarios tales como sedación, deterioro de la memoria y dependencia, y la mayoría de los profesionales expertos en la técnica de las ciencias médicas han estado convencidos durante los últimos 30 años de que las BZD no son indicadas para analgesia.

Se piensa que los efectos farmacológicos específicos de las BZD están asociados con su grado de afinidad por los diferentes subtipos de receptores GABA_A que se encuentran en el sistema nervioso central. Por ejemplo, las propiedades ansiolíticas y anticonvulsivas de las BZD se deben fundamentalmente a la activación de las subunidades $\alpha 2$ y $\alpha 3$ del receptor GABA_A, mientras que la tolerancia y la sedación, que siguen siendo los mayores

impedimentos para su uso, se han asociado a la subunidad $\alpha 1$ (Rudolph, 2011, Nat. Rev. Drug. Discov., 10(9), 685-97).

5 Por consiguiente, el foco principal de toda la investigación farmacológica orientada a las BZD en los últimos 20 años ha sido tratar de identificar compuestos que no actúen sobre $\alpha 1$.

10 La industria farmacéutica se interesó primeramente por probar nuevos compuestos ansiolíticos no sedantes, pero a partir del descubrimiento de que el aumento de la inhibición inducida por GABA_AR $\alpha 2$, $\alpha 3$ y posiblemente $\alpha 5$ podía revertir la hipersensibilidad patológica al dolor en animales, estos compuestos se evaluaron también en cuanto a su potencial antihiperálgico (Zeilhofer y col., 2012, cita anterior; Dias y col., 2005, J. Neurosci., 25(46), 10682-10688). Sin embargo, a pesar del tremendo esfuerzo de la industria farmacéutica, solo unos pocos de estos compuestos selectivos para $\alpha 2/3$ llegaron a las fases clínicas del desarrollo y todos ellos mostraron excesiva toxicidad o perdieron su selectividad al usarlos en humanos, en los que causaban sedación (Griebel y col., 2013, Nat. Rev. Drug Discov., 12(9), 667-87). Además, numerosos programas de descubrimiento y desarrollo de fármacos han conducido al desarrollo de agonistas del sitio de las BZD con una actividad despreciable en GABA_AR $\alpha 1$ tales como L-838.417 (McKernan y col., 2000, Nat. Neurosci. 3, 587-592), TPA023 (Atack y col., 2006, J. Pharmacol. Exp. Ther., 316(1): 410-2) y TPA023B (Atack y col., 2011, J. Pharmacol. Exp. Ther., 316, 410-422) y otros (Munro y col., 2009, Trends Pharmacol. Sci., 30(9), 453-459). Aunque que la falta de actividad en GABA_AR $\alpha 1$ evita efectos sedantes indeseados y quizás otros efectos no deseados, estos compuestos no se desarrollaron posteriormente debido a su toxicidad temprana o porque demostraron ser solo agonistas parciales y la dosis necesaria para alcanzar una eficacia sustancial conducía a la pérdida de la ventaja de su selectividad.

25 La repetida incapacidad para traducir los resultados preclínicos en eficacia en los humanos explica por qué se ha abandonado ahora la mayor parte de la investigación en este campo (Skolnick, 2012, Trends Pharmacol. Sci., 33(11), 611-20). Pero aun así, existe una gran necesidad de encontrar antihiperálgicos carentes de efectos secundarios importantes tales como efectos sedantes indeseados.

30 Clobazam (CBZ) es una 1,5-BZD recetada para todas las formas de ansiedad y para epilepsia y se comercializa con el nombre de Frisum™ u Onfi™ para el tratamiento de la epilepsia y con el nombre de Urbanyl™ como antiansiolítico y como tratamiento adyuvante para la epilepsia. Parece producir menos efectos secundarios cognitivos y psicomotores en comparación con clonazepam y lorazepam. Se sabe que clobazam tiene mayor afinidad de unión a complejos receptores $\alpha 2$ que a complejos $\alpha 1$, una diferencia compartida por uno de sus metabolitos, *N*-desmetilclobazam, 8-cloro-1-fenil-1*H*-1,5-benzodiazepina-2,4(3*H*,5*H*)-diona), (NDMC o norclobazam) y que no se observa, por ejemplo, en clonazepam, para el que no se ha observado una distinción de afinidad entre los complejos receptores $\alpha 2$ y $\alpha 1$ (Jensen y col., 2014, PLOS ONE, 9(2), e88456).

35 Por consiguiente, existe una gran necesidad de encontrar antihiperálgicos carentes de efectos secundarios importantes tales como efectos sedantes indeseados.

40 **Compendio de la invención**

La presente invención se refiere al inesperado descubrimiento de que uno de los metabolitos de clobazam, *N*-desmetilclobazam (NDMC), presenta una clara selectividad combinada dirigida a las dos subunidades $\alpha 2$ y $\alpha 3$ del receptor GABA_A, en comparación no solo con otra benzodiazepina tal como diazepam, sino también en comparación con la sustancia parental clobazam, en el que dicho perfil de selectividad sería realmente ventajoso para el tratamiento de trastornos de dolor crónico, en comparación con los antihiperálgicos existentes y también en comparación con su molécula parental clobazam.

50 Estos resultados son aún más sorprendentes porque CBZ ha demostrado efectos analgésicos más bien débiles (Besson y col., 2015, cita anterior) y una selectividad por receptores $\alpha 2$ frente a $\alpha 1$ comparable a la mostrada por NDMC (Jensen y col., 2014, PLOS ONE, 9(2), e88456). Adicionalmente, la larga semivida de CBZ, también inesperada, encontrada en humanos (aproximadamente 23-24 horas después de una única dosis por vía oral de 20 o 30 mg de CBZ) no podía hacer sospechar que NDMC podría tener una contribución razonable a los débiles efectos analgésicos de CBZ y aún menos que la administración directa conduciría a una notable antihiperálgica con una extremadamente amplia ventana terapéutica que ofrece la posibilidad de tener un excelente margen terapéutico.

60 Besson y col., 2013, "Antihyperalgesic Effect of the GABA A Ligand Clobazam in a Neuropathic Pain Model in Mice: A Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Study", Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, vol. 112, n.º 3, págs. 192-197, describen que clobazam mostró un efecto antihiperálgico dependiente de la dosis en el modelo de dolor neuropático de lesión de constricción crónica (LCC), con un máximo 1 hora después de la administración, que se extendió durante 4 horas sin sedación importante para una dosis de 3 mg/kg. *N*-desmetilclobazam mostró una farmacocinética más retrasada y prolongada, lo que explica en parte por qué la antihiperálgica persistió aún cuando clobazam ya no era detectable en la sangre.

65 Un primer aspecto de la invención proporciona *N*-desmetilclobazam y cualquier formulación del mismo para uso en la prevención o el tratamiento de un trastorno de dolor crónico.

Un segundo aspecto de la invención se refiere a una formulación farmacéutica que comprende *N*-desmetilclobazam combinado con al menos un antihiperálgico y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 Un tercer aspecto se refiere a formulaciones para prevenir, tratar o mejorar un trastorno de dolor crónico que comprenden *N*-desmetilclobazam o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con al menos un antihiperálgico.

Descripción de las figuras

10 La **figura 1** muestra los efectos de NDMC en un modelo de dolor neuropático como se describe en el ejemplo 2 (modelo térmico). **a:** Latencias de retirada de la pata (s, media \pm EEM) en respuesta a un estímulo de calor radiante definido. El día 7 después de la intervención quirúrgica de la LCC, se administraron 3, 10 y 30 mg/kg de NDMC y vehículo. Las latencias de retirada de la pata se midieron antes de la administración del fármaco (situación inicial) y se monitorizaron durante 4 horas después de la administración. (n= 10 por dosis); **b:** Máximo efecto posible (%) en la latencia de retirada de la pata después de la administración de 3, 10 y 30 mg/kg de NDMC en comparación con el vehículo en ratones de tipo silvestre. (n= 10 por dosis).

20 La **figura 2** muestra los efectos de NDMC en un modelo de dolor neuropático como se describe en el ejemplo 2 (modelo mecánico). **a:** Umbrales de retirada de la pata (g, media \pm EEM) en respuesta a una estimulación mecánica con filamentos dinámicos de von Frey. El día 7 después de la intervención quirúrgica de la LCC, se administraron 3, 10 y 30 mg/kg de NDMC y vehículo (veh.). Los umbrales de retirada de la pata se midieron antes de la administración del fármaco (situación inicial) y se monitorizaron durante 6 horas después de la administración. (n= 10 ratones por dosis); **b:** Máximo efecto posible (%) en el umbral de retirada de la pata después de la administración de 3, 10 y 30 mg/kg de NDMC en comparación con el vehículo en ratones de tipo silvestre. (n= 10 ratones por dosis).

30 La **figura 3** muestra los resultados de actividad motora como se describen en el ejemplo 3. **a:** Actividad motora expresada como el número total de interrupciones del haz luminoso (n = 6 por dosis); **b:** Máximo efecto posible (%) en la actividad motora después de la administración de 3, 10 y 30 mg/kg de NDMC en comparación con el vehículo (veh.) en ratones de tipo silvestre. (n= 6 por dosis).

35 La **figura 4** muestra corrientes mediadas por GABA_AR α 1 β 2 γ 2, α 2 β 3 γ 2, α 3 β 3 γ 2 y α 5 β 2 γ 2 tras la aplicación de DZP ($a_{1,2}$), CBZ ($b_{1,2}$) y NDMC ($c_{1,2}$). a_1 , b_1 , c_1 : muestran corrientes de membrana provocadas por GABA en las condiciones de control (líneas claras) y tras la aplicación de los compuestos (líneas oscuras). Se aplicaron concentraciones saturantes de DZP 1 μ M (a_1), CBZ 20 μ M (b_1) o NDMC 20 μ M (c_1). Barras de escala: 2 s y 200 pA. Curvas de respuesta a la concentración tras la administración de DZP (a_2), CBZ (b_2) y NDMC (c_2) obtenidas para los cuatro subtipos de GABA_AR para la CE₁₀ de GABA. Los datos se muestran como media \pm EEM. Las curvas representan ajustes a la ecuación de Hill con una situación inicial fijada en 0. n = 5-7 para todos los puntos de datos.

40 La **figura 5** muestra las concentraciones de NDMC en sangre entera (media \pm EEM) en el tiempo después de la administración por vía oral de NDMC (n = 3 por grupo).

45 La **figura 6** muestra la dependencia de la dosis de las acciones sedante (mediada por GABA_AR α 1) y antihiperálgica (mediada por GABA_AR α 2) de DZP (a) y NDMC (b). a) Sedación (puntos negros): n = 6, 6, 8, 5 y 5 para el vehículo y 1, 3, 10 y 30 mg kg⁻¹ de DZP, respectivamente. Antihiperálgia (puntos grises): n = 7, 7, 7, 6 y 6 para el vehículo y 1, 3, 10 y 30 mg kg⁻¹ de DZP, respectivamente. b) Sedación (puntos negros): n = 10, 5, 5, 5, 5 y 4 para el vehículo y 1, 3, 10, 30 y 100 mg kg⁻¹ de NDMC, respectivamente. Antihiperálgia (puntos grises): n = 6, 6, 6, 5 y 5 ratones para el vehículo y 1, 3, 10 y 30 mg kg⁻¹ de NDMC, respectivamente. Los puntos de datos se muestran como media \pm EEM.

55 La **figura 7** muestra los efectos de NDMC en un modelo de dolor neuropático como se describe en el ejemplo 2 (modelo térmico). **a:** Latencias de retirada de la pata (s, media \pm EEM) en respuesta a un estímulo de calor radiante definido. Siete a 14 días después de la intervención quirúrgica de la LCC, se administraron 3, 10 y 30 mg/kg de NDMC y vehículo. Las latencias de retirada de la pata se midieron antes de la administración del fármaco (situación inicial) y se monitorizaron durante 24 horas después de la administración. La línea horizontal indica el intervalo de tiempo usado para los análisis estadísticos; **b:** Máximo efecto posible (%) en la latencia de retirada de la pata después de la administración de 3, 10 y 30 mg/kg de NDMC en comparación con el vehículo en ratones de tipo silvestre. Círculos negros, ratones individuales; líneas, media \pm EEM; ****P* < 0,001, ***P* < 0,01, **P* < 0,05, nivel de significación frente a los ratones tratados con el vehículo; ANOVA seguido de la prueba post hoc de Dunnett; F(3,49) = 15,2, n = 14, 13, 13 y 12 para el vehículo y 3, 10 y 30 mg kg⁻¹ de NDMC.

60 La **figura 8** muestra los efectos de NDMC en un modelo de dolor neuropático como se describe en el ejemplo 2 (modelo mecánico). **a:** Umbrales de retirada de la pata (g, media \pm EEM) en respuesta a una estimulación mecánica con filamentos dinámicos de von Frey. Siete a 14 días después de la intervención quirúrgica de la LCC, se administraron 3, 10 y 30 mg/kg de NDMC y vehículo (veh.). Los umbrales de retirada de la pata se midieron antes de

la administración del fármaco (situación inicial) y se monitorizaron durante 24 horas después de la administración. La línea horizontal indica el intervalo de tiempo usado para los análisis estadísticos; **b**: Máximo efecto posible (%) en el umbral de retirada de la pata después de la administración de 3, 10 y 30 mg/kg de NDMC en comparación con el vehículo en ratones de tipo silvestre. Círculos negros, ratones individuales; líneas, media \pm EEM; *** $P < 0,001$, ** $P < 0,01$, * $P < 0,05$, nivel de significación frente a los ratones tratados con el vehículo; ANOVA seguido de la prueba post hoc de Dunnett; $F(3,41) = 19,8$, $n = 10, 12, 11$ y 11 para el vehículo y 3, 10 y 30 mg kg^{-1} de NDMC, respectivamente.

La **figura 9** muestra los resultados de actividad motora como se describen en el ejemplo 3. **a**: Actividad motora expresada como el número total de interrupciones del haz luminoso. La línea horizontal indica el intervalo de tiempo usado para los análisis estadísticos; **b**: Máximo efecto posible (%) en la actividad motora después de la administración de 3, 10 y 30 mg/kg de NDMC en comparación con el vehículo (veh.) en ratones de tipo silvestre. Los círculos negros representan ratones individuales, las líneas indican la media \pm EEM, las líneas discontinuas indican el promedio del grupo del vehículo; * $P < 0,05$, nivel de significación frente a los ratones tratados con el vehículo; ANOVA seguido de la prueba post hoc de Dunnett; $F(3,19) = 3,2$, $n = 6, 6, 5$ y 6 para el vehículo y 3, 10 y 30 mg kg^{-1} de NDMC.

Descripción detallada

El término “trastorno de dolor crónico” incluye el dolor neuropático, la fibromialgia, el trastorno de dolor somatomorfo, el dolor relacionado con el síndrome de fatiga crónica, la endometriosis, la enfermedad inflamatoria intestinal, el dolor visceral, la cistitis intersticial, la disfunción de la articulación temporomandibular y la vulvodinia. Según un aspecto particular, tal trastorno incluye los descritos en Chronic Pain: New Insights for the Healthcare Professional: 2013, Scholarly Editions.

El término “dolor neuropático”, como se define aquí, se refiere al dolor que resulta de una afección relacionada con una lesión o disfunción del sistema nervioso periférico o central o con enfermedades infecciosas. Según una realización particular, el dolor neuropático incluye el dolor que resulta de una enfermedad infecciosa como el herpes, por ejemplo, herpes zóster, o infecciones del VIH tales como la polineuropatía asociada al VIH.

Según otra realización particular, el dolor neuropático incluye el dolor que resulta de una lesión nerviosa traumática tal como una lesión de la médula espinal, ciática, avulsiones radiculares, mononeuropatía traumática dolorosa, dolor de un miembro fantasma, síndromes de dolor postoperatorio (p. ej., síndrome postmastectomía, síndrome postoracotomía, dolor fantasma), síndrome de dolor regional complejo (distrofia simpática refleja y causalgia), dolor en un muñón/neuroma, dolor postisquémico (ictus), fibromialgia, distrofia simpática refleja (DSR) y rotura de un disco intervertebral.

Según otra realización particular, el dolor neuropático incluye el dolor que resulta de lesiones metabólicas o isquémicas tales como la neuropatía diabética.

Según otra realización particular, el dolor neuropático incluye el dolor que resulta de síndromes de dolor central (causados potencialmente por prácticamente cualquier lesión en cualquier nivel del sistema nervioso) tales como ictus, postisquemia, neuralgia trigeminal, esclerosis múltiple y/o esclerosis lateral amiotrófica.

Según otra realización particular, el dolor neuropático incluye el dolor que resulta del dolor neuropático inducido por fármacos tal como el dolor neuropático inducido por la quimioterapia contra el cáncer.

Según otra realización particular, el término “dolor neuropático” incluye el dolor asociado con una afección del grupo que consta de herpes, VIH, lesión nerviosa traumática, ictus, postisquemia, fibromialgia, distrofia simpática refleja, síndrome de dolor regional complejo, lesión de la médula espinal, ciática, dolor de un miembro fantasma, neuropatía diabética y dolor neuropático inducido por la quimioterapia contra el cáncer, tales como neuralgia postherpética, avulsiones radiculares, mononeuropatía traumática dolorosa, polineuropatía dolorosa (particularmente debida a diabetes), síndromes de dolor central (potencialmente causados por prácticamente cualquier lesión en cualquier nivel del sistema nervioso), síndromes de dolor postoperatorio (p. ej., síndrome postmastectomía, síndrome postoracotomía, dolor fantasma), síndrome de dolor regional complejo (distrofia simpática refleja y causalgia), dolor en un muñón/neuroma, dolor postisquémico (ictus), fibromialgia, distrofia simpática refleja (DSR), rotura de un disco intervertebral y/o neuralgia trigémica.

El término “antihiperalgésico”, como se hace referencia en este documento, incluye agentes que son conocidos por sus propiedades antihiperalgésicas y/o por su selectividad de unión a las subunidades $\alpha 2$ y/o $\alpha 3$ del receptor GABA_A en comparación con la subunidad $\alpha 1$ del receptor GABA_A .

Otras formas útiles de antihiperalgésicos en el contexto de la invención incluyen otras sales activas farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, así como isómeros, enantiómeros, polimorfos, solvatos, hidratos y/o profármacos activos de dichos compuestos.

El término “farmacéuticamente aceptable” se refiere a un vehículo compuesto de un material que no es indeseable

desde el punto de vista biológico ni de otro modo.

El término “vehículo” se refiere a cualquier componente presente en una formulación farmacéutica distinto del agente activo y por tanto incluye diluyentes, aglutinantes, lubricantes, disgregantes, cargas, colorantes, humectantes o emulsionantes, tamponantes del pH, conservantes y similares.

Como se usa en este documento, los términos “tratamiento”, “tratar” y similares significan generalmente obtener un efecto farmacológico y fisiológico deseado. El efecto puede ser profiláctico, en el sentido de la prevención o prevención parcial de una enfermedad, síntoma o afección de la misma y/o puede ser terapéutico, en el sentido de una cura parcial o total de una enfermedad, afección, síntoma o efecto adverso atribuido a la enfermedad. El término “tratamiento”, como se usa en este documento, cubre cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero, particularmente un humano, e incluye: (a) evitar que la enfermedad se produzca en un sujeto que puede tener predisposición a la enfermedad, pero al que todavía no se le ha diagnosticado; (b) inhibir la enfermedad, es decir, detener su evolución; o aliviar la enfermedad, es decir, causar una regresión de la enfermedad y/o de sus síntomas o afecciones, tal como una mejoría o remedio del daño.

En particular, el tratamiento de los trastornos de dolor crónico comprende normalizar o disminuir el nivel o la intensidad del dolor sentido y/o la duración de los episodios de dolor y/o mejorar la calidad de vida.

El término “sujeto”, como se usa en este documento, se refiere a mamíferos. Por ejemplo, los mamíferos contemplados por la presente invención incluyen humanos, primates, animales domésticos tales como vacas, ovejas, cerdos, caballos, roedores de laboratorio y similares.

El término eficacia de un tratamiento según la invención puede medirse sobre la base de los cambios en el transcurso de la enfermedad en respuesta a un uso según la invención. Por ejemplo, la eficacia de un tratamiento según la invención puede medirse por un cambio en la intensidad del dolor en una escala visual analógica mediante la puntuación de la impresión global de cambio del paciente (IGCP). En otro ejemplo, la eficacia del tratamiento de la invención puede evaluarse a través de la medición de una menor ocurrencia y/o duración de los episodios de dolor.

Composiciones

La invención proporciona agentes farmacéuticos o terapéuticos como composiciones y procedimientos para el tratamiento de un sujeto, preferiblemente un paciente mamífero y más preferiblemente un paciente humano, que padece un trastorno médico y, en particular, un trastorno de dolor crónico.

En una realización particular, la invención proporciona una formulación farmacéutica según la invención para uso como medicamento

Según una realización particular, la composición farmacéutica según la invención comprende *N*-desmetilclobazam y cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las composiciones de esta invención pueden comprender además uno o más ingredientes adicionales farmacéuticamente aceptables tales como alumbre, estabilizadores, agentes antimicrobianos, tampones, colorantes, saborizantes, adyuvantes y similares.

Las composiciones según la invención, junto con un adyuvante, vehículo, diluyente o excipiente empleado convencionalmente pueden ponerse en forma de composiciones farmacéuticas y pueden emplearse como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, o líquidos, tales como disoluciones, suspensiones, pomadas, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas de los mismos, películas o geles, todos ellos para uso por vía oral. Las composiciones pueden formularse también como producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Las composiciones de esta invención como formulaciones líquidas incluyen, pero no se limitan a suspensiones, disoluciones, emulsiones, jarabes y elixires acuosos u oleosos.

Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos, incluidos, pero sin limitarse a agentes de suspensión, emulsionantes, vehículos no acuosos y conservantes. Los agentes de suspensión incluyen, pero no se limitan a, jarabe de sorbitol, metilcelulosa, glucosa/jarabe de azúcar, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y grasas comestibles hidrogenadas. Los emulsionantes incluyen, pero no se limitan a lecitina, monooleato de sorbitano y acacia. Los conservantes incluyen, pero no se limitan a *p*-hidroxibenzoato de metilo o propilo y ácido sórbico. Los dispersantes o humectantes incluyen, pero no se limitan a poli(etilenglicol), glicerol, albúmina de suero bovino, Tween® o Span®.

Otros materiales, así como técnicas de procesamiento de formulaciones y similares se exponen en *The Science and Practice of Pharmacy* (Remington: The Science & Practice of Pharmacy), 22ª edición, 2012, Lloyd, Ed. Allen, Pharmaceutical Press, que se incorpora en este documento por referencia.

Las composiciones sólidas de esta invención pueden estar en forma de comprimidos o pastillas formulados de

manera convencional. Por ejemplo, los comprimidos y cápsulas para administración por vía oral pueden contener excipientes convencionales, incluidos, pero sin limitarse a aglutinantes, cargas, lubricantes, disgregantes y humectantes. Los aglutinantes incluyen, pero no se limitan a jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago de maíz y polivinilpirrolidona. Las cargas incluyen, pero no se limitan a lactosa, azúcar, celulosa microcristalina, almidón de maíz, fosfato de calcio y sorbitol. Los lubricantes incluyen, pero no se limitan a estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol y sílice. Los disgregantes incluyen, pero no se limitan a almidón de patata y glicolato sódico de almidón. Los humectantes incluyen, pero no se limitan a laurilsulfato de sodio.

Los comprimidos pueden recubrirse según los procedimientos bien conocidos en la técnica.

Modo de administración

Las composiciones de esta invención pueden administrarse de cualquier manera por vía oral, incluidas las superficies de las mucosas de la cavidad oral, incluida la encía, el suelo de la cavidad oral, las mejillas, los labios, la lengua o los dientes.

Combinación

Según la invención, *N*-desmetilclobazam o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo y formulaciones farmacéuticas de los mismos pueden administrarse solos o en combinación con al menos un antihiperálgésico

Según un aspecto particular, los coagentes antihiperálgésicos según la invención incluyen antagonistas de D-aspartato de *N*-metilo (NMDA) tales como cetamina, metadona, memantina, amantadina y dextrometorfano o los descritos en Suzuki y col., 2009, Curr. Opin. Anaesthesiol., 22(5), 618-22.

La invención abarca la administración de *N*-desmetilclobazam y formulaciones farmacéuticas del mismo a un individuo de manera simultánea o secuencial con al menos un coagente útil para el tratamiento de la hiperálgia y/o trastornos de dolor crónico (p. ej., regímenes de fármacos múltiples). El *N*-desmetilclobazam o una composición farmacéutica del mismo que se administra simultáneamente con dicho coagente puede administrarse en la misma o en diferentes composiciones y por la misma o distintas vías de administración.

Según un aspecto particular, NDMC ha de administrarse en una dosis adecuada para alcanzar una concentración plasmática en un humano de aproximadamente 100-2500 ng/ml.

Según otro aspecto particular, NDMC ha de administrarse en una dosis diaria de aproximadamente 5 a aproximadamente 40 mg, por ejemplo, de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 mg o de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 mg.

Según otro aspecto particular, NDMC ha de administrarse en una dosis diaria de aproximadamente 0,07 a aproximadamente 0,8 mg/kg.

En una realización particular, las dosis usadas para la administración de *N*-desmetilclobazam o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen, pero no se limitan a una cantidad eficaz dentro del intervalo de dosificación de aproximadamente 10 a aproximadamente 120 mg. El intervalo de dosificación puede variar dependiendo de las circunstancias de cada caso, la enfermedad subyacente, la indicación clínica y la intensidad deseada del alivio del dolor que se pretende y/o es necesaria.

Según una invención, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende *N*-desmetilclobazam o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo combinado con al menos un antihiperálgésico y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La dosificación administrada, como dosis simples o múltiples, a un individuo variará en función de una diversidad de factores que incluyen las propiedades farmacocinéticas, las condiciones y características del paciente (sexo, edad, peso corporal, salud, estatura), la gravedad de los síntomas, los tratamientos simultáneos, la frecuencia de tratamiento y el efecto deseado.

En una realización particular, el uso combinado de formulaciones puede combinarse además con al menos un antihiperálgésico, en particular al menos un antagonista de D-aspartato de *N*-metilo (NMDA).

Pacientes

En una realización, los pacientes según la invención son pacientes que padecen o presentan el riesgo de padecer trastornos de dolor crónico.

En una realización más, los pacientes según la invención son pacientes que padecen o presentan el riesgo de padecer dolor neuropático.

En una realización más, los pacientes según la invención son pacientes que padecen o presentan el riesgo de padecer fibromialgia.

5 **Uso según la invención**

En otra realización de la invención se proporciona un uso de *N*-desmetilclobazam o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la prevención o el tratamiento de un trastorno de dolor crónico, en el que dicho *N*-desmetilclobazam o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo han de usarse solos o en combinación con al menos un antihiperalgésico.

En otra realización, la invención proporciona un procedimiento de prevención y/o tratamiento de un trastorno de dolor crónico que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de *N*-desmetilclobazam o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una formulación farmacéutica de los mismos, solos o en combinación con al menos un antihiperalgésico, a un mamífero que lo necesita.

En otra realización, se proporciona un compuesto, un uso o un procedimiento según la invención, en el que el trastorno es un trastorno de dolor neuropático.

En otra realización, se proporciona un compuesto, un uso o un procedimiento según la invención, en el que el trastorno es fibromialgia.

Los usos, procedimientos y composiciones según la invención pueden ser útiles en la prevención, la represión o el tratamiento de trastornos de dolor crónico.

Los ejemplos que ilustran la invención se describirán a continuación de manera más detallada y en referencia a las realizaciones representadas en las figuras.

30 **EJEMPLOS**

Las abreviaciones siguientes se refieren respectivamente a las definiciones a continuación:

BZD (benzodiazepinas); **C** (concentración); **CBZ** (clobazam); **DZP** (diazepam); **GABA** (ácido γ -aminobutírico); **receptor GABA_A** o **GABA_AR** (receptor ionotrópico y canal iónico regulado por el ligando GABA); **I** (intensidad de la corriente); **NDMC** (*N*-desmetilclobazam).

Ejemplo 1: Selectividad

La selectividad de *N*-desmetilclobazam para las dos subunidades $\alpha 2$ y $\alpha 3$ de un receptor GABA_A recombinante en comparación con la afinidad por las subunidades $\alpha 1/5$ se determina mediante mediciones electrofisiológicas estándar en comparación con otras benzodiazepinas y también en comparación con la sustancia parental clobazam.

Fármacos

DZP y CBZ se obtuvieron de Lipomed AG, Arlesheim, Suiza. NDMC se obtuvo de Imaginechem Co, Ltd, Hangzhou, China. Se comprobó la pureza de NDMC que resultó ser del 99 %.

Electrofisiología

Los efectos de DZP, CBZ y NDMC sobre las corrientes mediadas por GABA_AR recombinantes se estudiaron en células HEK293 (ATCC) transfectadas transitoriamente con subunidades de GABA_AR de rata usando lipofectamina LTX 46 (Invitrogen). Para asegurar la expresión de la subunidad $\gamma 2$ (requerida para la modulación de las corrientes de GABA_AR por las BDZ) en todas las células medidas, las células se transfectaron con un plásmido que expresaba la subunidad $\gamma 2$ más eGFP desde un IRES (sitio interno de entrada al ribosoma) y solo se seleccionaron células positivas para eGFP para las mediciones. La mezcla de transfección contenía (en μg): 1 α , 1 β , 3 $\gamma 2$ /eGFP (usado como marcador de una transfección satisfactoria). Las mediciones de pinzamiento zonal de membrana en células enteras se realizaron 18-36 horas después de la transfección a temperatura ambiente (20-24 °C) y con un potencial de retención de membrana de -60 mV. Los electrodos de medición se rellenaron con una disolución que contenía (concentración mM): CsCl 120, EGTA (ácido aminopolicarboxílico) 10, HEPES ácido (4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico, pH 7,40) 10, MgCl₂ 4, GTP (5'-trifosfato de guanósina) 0,5 y ATP (trifosfato de adenosina) 2. La disolución externa contenía (concentración mM): NaCl 150, KCl 10, CaCl₂ 2,0, MgCl₂ 1,0, HEPES (pH 7,40) 10 y glucosa 10. GABA se aplicó a la célula medida usando un pulso controlado manualmente (6-10 s) de una concentración subsaturante de GABA (CE₁₀). Los valores de la CE₁₀ de GABA fueron 1 μM , 5 μM , 8 μM y 1 μM para las cuatro combinaciones de GABA_AR ($\alpha 1\beta 2\gamma 2$, $\alpha 2\beta 3\gamma 2$, $\alpha 3\beta 3\gamma 2$ y $\alpha 5\beta 2\gamma 2$), respectivamente. Los valores de la CE₅₀ y los coeficientes de Hill (n_H) se obtuvieron a partir de ajustes de las curvas normalizadas de respuesta a la concentración a la ecuación:

$$I_{\text{GABA}} = I_{\text{máx}} [\text{GABA}]_{n_H} / ([\text{GABA}]_{n_H} + [\text{CE}_{50}]_{n_H}).$$

5 $I_{\text{máx}}$ se determinó como la corriente máxima media provocada por una concentración saturante de GABA (30 μM - 3 mM, dependiendo de la composición de subunidades). DZP, CBZ y NDMC se disolvieron en DMSO (dimetilsulfóxido, concentración final < 0,1 %), se diluyeron posteriormente el día del experimento en la disolución externa y se coaplicaron junto con GABA sin preincubación. Las curvas de respuesta a la concentración se ajustaron usando la ecuación de una curva de respuesta a la concentración sigmoide con pendiente variable:

$$10 \quad E(C) = E_{\text{máx}} \cdot [C] \cdot n_H / ([C]_{n_H} + [\text{CE}_{50}] \cdot n_H)$$

DZP, CBZ y NDMC potenciaron las corrientes mediadas por GABA_AR $\alpha 1\beta 2\gamma 2$, $\alpha 2\beta 3\gamma 2$, $\alpha 3\beta 3\gamma 2$ y $\alpha 5\beta 2\gamma 2$ (abreviados en este documento como GABA_AR $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ y $\alpha 5$ respectivamente) pero no activaron directamente las corrientes de GABA_AR a las concentraciones probadas (hasta 3 μM para DZP y hasta 20 μM para CBZ y NDMC) (figura 4). DZP potenció las corrientes mediadas por los cuatro subtipos de receptores con valores de CE_{50} de entre 0,029 y 0,071 μM . La potenciación de las corrientes por DZP fue mayor para GABA_AR $\alpha 3$ (237 % de aumento tras la aplicación de DZP), mientras que la potenciación de los otros tres subtipos de GABA_AR $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 5$ osciló entre el 100 % y el 141 % tras la aplicación de DZP (figura 4a). A concentraciones subsaturantes de DZP (< CE_{50} , que son probablemente más relevantes para los efectos terapéuticos, figura 4a2), las corrientes mediadas por GABA_AR $\alpha 1$ se potenciaron más que las corrientes mediadas por GABA_AR $\alpha 2$, $\alpha 3$ y $\alpha 5$. CBZ y NDMC fueron menos potentes que DZP, con valores de CE_{50} de entre 0,40 y 1,1 μM y de entre 0,49 y 0,81 μM , respectivamente (figura 4b, c). La potenciación de las corrientes por CBZ fue mayor para GABA_AR $\alpha 3$ (aumento de aproximadamente el 300 % tras la aplicación de CBZ), mientras que la potenciación de los otros tres subtipos de GABA_AR $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 5$ fue de aproximadamente el 150 % tras la aplicación de DZP (figura 4b). A concentraciones subsaturantes de CBZ (< CE_{50} , figura 4b2), las corrientes mediadas por GABA_AR $\alpha 1$ se potenciaron de manera similar a las corrientes mediadas por GABA_AR $\alpha 2$, $\alpha 3$ y $\alpha 5$. La potenciación de corrientes por NDMC fue mayor para GABA_AR $\alpha 2$ y $\alpha 3$ (aumento del 253 % y el 245 % tras la aplicación de NDMC) y considerablemente inferior GABA_AR $\alpha 1$ y $\alpha 5$ (aumento del 143 % y el 148 % tras la aplicación de NDMC, figura 4c). NDMC mostró la relación de selectividad GABA_AR $\alpha 2/\alpha 1$ más favorable. Sin embargo, inesperadamente y, más significativamente, a concentraciones subsaturantes, el efecto de potenciación de NDMC fue mayor para las corrientes mediadas por GABA_AR $\alpha 2$, seguido de $\alpha 3$ y el menor para $\alpha 5$ y $\alpha 1$ (figuras 4c2 y 5).

Por consiguiente, estas mediciones electrofisiológicas muestran una clara separación entre las curvas de respuesta de corriente a la concentración para la potenciación por GABA (%) de los receptores GABA_A recombinantes $\alpha 1/5$ y $\alpha 2/3$ para *N*-desmetilclobazam y muestran diferencias pronunciadas entre los compuestos, no solo con respecto a su selectividad sino, más significativamente, en su eficacia de potenciación de los subtipos de GABA_AR. Las concentraciones saturantes de DZP y CBZ, es decir 1 μM y 20 μM , potenciaron los dos subtipos de GABA_AR con eficacia similar, mientras que NDMC claramente favoreció GABA_AR $\alpha 2$ frente a $\alpha 1$. Es de señalar que, a bajas concentraciones (< CE_{50}), NDMC prefirió GABA_AR $\alpha 2$ en todo el intervalo de concentraciones probado, mientras que CBZ mostró efectos aproximadamente similares en GABA_AR $\alpha 2$ y $\alpha 1$ y DZP favoreció GABA_AR $\alpha 1$. Estos datos apoyan el inesperado y ventajoso perfil farmacológico de NDMC.

Ejemplo 2: Efecto de *N*-desmetilclobazam en anti-antihiperalgnesia en ratones

45 Los efectos de *N*-desmetilclobazam (NMDC) se probaron en diferentes modelos de hiperalgnesia en ratones de tipo silvestre que tenían el mismo fondo genético de la manera siguiente.

Ratones

50 Los experimentos se realizaron en ratones de tipo silvestre (fondo genético C57BL/6J o 129X1/SvJ) y en ratones homocigotos para una mutación puntual triple y cuádruple (H→R) en GABA_AR del fondo genético 129X1/SvJ (Ralvenius y col., 2015, cita anterior). Los ratones con una mutación puntual cuádruple se generaron por cruzamiento de ratones con una mutación puntual única (Crestani y col., 2002, PNAS, 99(13): 8980-8985; Low y col., 2000, Science 290(5489): 131-134; Rudolph y col., 1999, Nature, 401(6755): 796-800). Los ratones con una mutación puntual cuádruple contienen la mutación H → R en las subunidades $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ y $\alpha 5$, es decir en todas las subunidades α que pueden formar un sitio de unión a BDZ de alta afinidad.

Modelo de dolor neuropático

60 Se usó un modelo de lesión de constricción crónica (LCC). Se llevó a cabo una lesión de constricción unilateral en el nervio ciático izquierdo justamente proximal a la trifurcación. La anestesia se indujo y se mantuvo con el 2 % de isoflurano, combinado con oxígeno (30 %). El nervio ciático se expuso al nivel de mitad del muslo, proximal a la trifurcación ciática por disección directa a través del músculo bíceps femoral. Se liberaron 5 ± 7 mm del nervio del

tejido adyacente y se pusieron tres ligaduras (4/0) (Ethicon) no apretadas alrededor del nervio espaciadas aproximadamente 1 mm. Las ligaduras se ataron hasta provocar una breve contracción en el miembro posterior. La herida operatoria se cerró en capas. La hiperalgesia térmica y la sensibilización mecánica se evaluaron 7 días después de la operación.

5

Hiperalgesia térmica

Se midieron las latencias de retirada de la pata tras la exposición a un estímulo de calor radiante definido usando un aparato disponible comercialmente (Plantar Test, Ugo Basile, Comerio, Italia). Se hicieron 4-5 mediciones en cada animal para cada punto temporal y se promediaron. Las mediciones de las latencias de retirada de la pata lesionada y de la pata contraria se hicieron alternativamente. Los resultados correspondientes a la pata lesionada en ratones C57BL/6J se muestran en la figura 1 (a, b) y la figura 7 (a, b). Después de la constricción crónica del nervio ciático (LCC), las latencias de retirada de la pata se redujeron de 15 a 5 segundos (hipersensibilidad térmica). NDMC revirtió esta hipersensibilidad de manera dependiente de la dosis. En los ratones del fondo genético 129X1/SvJ se obtuvieron resultados similares. En los ratones con la mutación puntual cuádruple, NDMC (30 mg kg⁻¹) perdió totalmente sus efectos antihiperalgésicos.

10

15

Hiperalgesia mecánica

La sensibilidad mecánica se evaluó con filamentos dinámicos de von Frey (IITC, Woodland Hills, CA). Se realizaron 4-5 mediciones para cada punto temporal y animal y se promediaron. Las mediciones de los umbrales de retirada de la pata lesionada y de la pata contraria se hicieron alternativamente. Los resultados correspondientes a la pata lesionada en ratones C57BL/6J se muestran en la figura 2 (a, b) y la figura 8 (a, b). Después de la constricción crónica del nervio ciático (LCC), los umbrales de retirada de la pata se redujeron de 4 a 2 g (hipersensibilidad mecánica). NDMC revirtió esta hipersensibilidad de manera dependiente de la dosis en comparación con el grupo del vehículo (veh.). En los ratones del fondo genético 129X1/SvJ se obtuvieron resultados similares. En los ratones con la mutación puntual cuádruple, NDMC (30 mg kg⁻¹) perdió totalmente sus efectos antihiperalgésicos.

20

25

Ejemplo 3: Ausencia de efecto sedante detectable de N-desmetilclobazam

Los ratones (C57BL/6J o 129X1/SvJ) se examinaron durante la fase de luz del ciclo día-noche. Después de la administración de 3, 10, 30 mg/kg de NDMC o el vehículo, los ratones (n = 6 por dosis) se pusieron en recintos circulares individuales (20 cm de diámetro) equipados con 4 células fotoeléctricas. La actividad motora, expresada como el número total de interrupciones de las células fotoeléctricas, se registró durante 6 horas. Los resultados obtenidos para C57BL/6J se muestran en la figura 3 y la figura 9 y apoyan que NDMC no alteró la actividad motora en ninguna dosis. En los ratones 129X1/SvJ, NDMC no causó ninguna reducción mensurable de la actividad locomotora para ninguna de las dosis probadas.

30

35

En conjunto, estos datos demuestran que N-desmetilclobazam presenta una clara e inesperada selectividad doble para las dos subunidades $\alpha 2$ y $\alpha 3$ del receptor GABA_A en comparación con las unidades $\alpha 1$ y $\alpha 5$. Este perfil de selectividad, junto con los datos del modelo de dolor neuropático, apoya la utilidad de N-desmetilclobazam y sus sales farmacéuticamente aceptables en la prevención y/o el tratamiento de trastornos de dolor crónico. Además, una selectividad doble semejante ofrece una clara ventaja en cuanto al índice terapéutico con respecto a los antihiperalgésicos existentes y también en comparación con la administración de la molécula parental clobazam.

40

45

Ejemplo 4: Parámetros farmacocinéticos de NDMC

Se determinaron los parámetros farmacocinéticos de NDMC después de su administración por vía oral a ratones C57BL/6, lo que permitió comprobar si la antihiperalgesia después de la administración de NDMC era mediada por el propio NDMC y no por un metabolito posterior.

50

Farmacocinética de NDMC

Las propiedades farmacocinéticas de NDMC se evaluaron usando el procedimiento del muestreo de manchas de sangre seca. Esta técnica permite recoger múltiples muestras de sangre del mismo animal durante una larga franja de tiempo (Deglon y col., 2011, J. Pharm. Biomed. Analysis, 54(2): 359-367). Se recogieron 4 μ l de sangre entera que se aplicaron sobre una tarjeta de papel de filtro de Whatman (Dassel, Alemania) en diferentes puntos temporales, entre 0 y 48 horas después de la administración de NDMC. Las mediciones de la concentración de NDMC se realizaron usando un procedimiento de CLEM-EM (cromatografía líquida-espectrometría de masas o HPLC) totalmente validado. Los parámetros farmacocinéticos se estimaron por un procedimiento no compartimental usando WinNonlin® versión 5.2 (Pharsight, Mountainview, CA, EE. UU.).

55

60

Las concentraciones de NDMC en la sangre se midieron por HPLC después de administrar dosis por vía oral de 3, 10 y 30 mg kg⁻¹ en 3 ratones por grupo (figura 5). Los niveles máximos de NDMC en la sangre se alcanzaron en un plazo de 2-3 horas. Las concentraciones máximas medias de NDMC en plasma se alcanzaron después de aproximadamente 2,5 horas y fueron de 1,2, 1,9 y 3,3 μ g ml⁻¹ y la semivida en plasma fue de entre 4,6 y 5,6 horas

65

(tabla 1).

Tabla 1

Dosis de NDMC (mg/kg)	Semivida (h; \pm DE)	C _{max} (μ g/ml)	ABC (h* μ g/ml)	T _{max} (h)
3	5,6 \pm 0,6	1,19 \pm 2,53	11,15 \pm 1,66	2,0 \pm 0,9
10	4,6 \pm 1,6	1,91 \pm 1,34	14,72 \pm 4,38	3,0 \pm 0,0
30	4,7 \pm 0,3	3,31 \pm 1,01	32,28 \pm 5,09	2,7 \pm 0,6

- 5 Estos datos guardan buena correlación con la evolución temporal de la antihiperalgnesia después de la administración de NDMC, lo que confirma que NDMC no requirió más metabolización para su acción antihiperalgnesia.

Ejemplo 5: Ventana terapéutica de NDMC

- 10 Una de las principales razones que limita el uso clínico de DZP y otras BDZ no selectivas para el tratamiento del dolor es la sedación dependiente de la dosis que ya se produce a dosis mucho menores que las necesarias para la antihiperalgnesia y, por tanto, las clásicas BDZ carecen de una ventana terapéutica para antihiperalgnesia (Ralvenius y col., 2015, cita anterior). Por consiguiente, se llevó a cabo la evaluación de la posible ventana terapéutica de NDMC de la manera siguiente. Se generaron ratones con una mutación puntual triple y simple como se describe en el ejemplo 2, la hiperalgnesia se evaluó como en el ejemplo 2 y la sedación se evaluó como en el ejemplo 3.

Se compararon las dependencias de la dosis de la sedación y la antihiperalgnesia inducidas por DZP y NDMC (figura 6). Para evitar los efectos de confusión de la ansiolisis en los experimentos de sedación y de la sedación en los experimentos de antihiperalgnesia, se usaron ratones con una mutación puntual triple. La sedación se evaluó en ratones con la mutación puntual triple (H \rightarrow R), en los que todos los GABA_AR excepto α 1 se habían hecho insensibles a BDZ. A la inversa, la antihiperalgnesia se estudió en ratones con la mutación puntual (H \rightarrow R) en GABA_AR α 1 para excluir la sedación que podría causar confusión. Las curvas de respuesta a la dosis para DZP mostraron diferencias en los valores de DE₅₀ que favorecían marcadamente la sedación (0,59 \pm 0,08 mg kg⁻¹) con respecto a la antihiperalgnesia (3,4 \pm 1,3 mg kg⁻¹). En contraste, NDMC mostró una ligera preferencia por la antihiperalgnesia con respecto a la sedación con valores de DE₅₀ de 3,4 \pm 0,8 mg kg⁻¹ y 3,1 \pm 0,9 mg kg⁻¹ para la sedación y la antihiperalgnesia, respectivamente. Por lo tanto, se demuestra que mientras DZP inducía la semimáxima sedación a dosis mucho menores que las requeridas para antihiperalgnesia, NDMC provocó las dos acciones con dependencias de las dosis similares y con una ligera preferencia por la antihiperalgnesia con respecto a la sedación. Además, y más significativamente, las curvas de respuesta a la dosis para DZP demostraron que la sedación máxima se alcanza para una dosis de DZP menor que la dosis de DZP necesaria para conseguir la máxima analgesia. Por el contrario, las curvas de respuesta a la dosis para NDMC demostraron que la sedación máxima se alcanza para una dosis de NDMC mayor que la dosis de NDMC necesaria para conseguir la máxima analgesia.

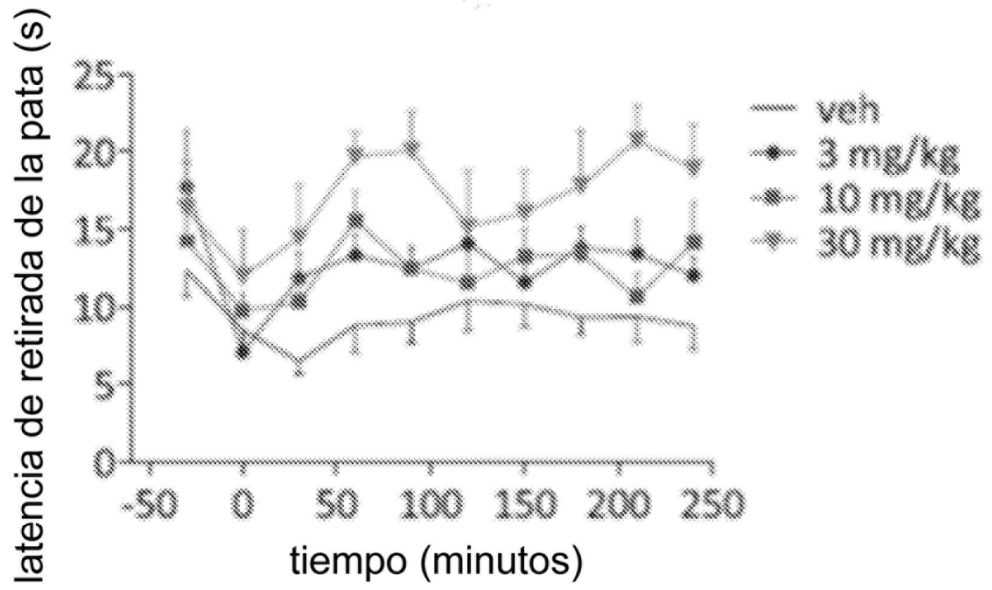
35 En conjunto, estos datos apoyan, sorprendentemente, que NDMC no solo tiene una mejor relación de actividad GABA_AR α 2/ α 1 *in vitro*, sino también un perfil farmacológico *in vivo* más favorable que las BDZ. En particular, NDMC demostró incluso mayor eficacia en GABA_AR α 2 β 3 γ 2 que el agonista total DZP. Una correlación de la ocupación de GABA_AR α 2 y los efectos antihiperalgnesia realizada para DZP indica que solo se consigue una analgesia significativa (> 50 % del máximo efecto posible) con aproximadamente el 70 % de ocupación del receptor, incluso cuando se usa un agonista total (Ralvenius y col., 2015, cita anterior). Esto puede indicar una limitación importante de los agonistas selectivos del subtipo con solo una actividad agonista parcial en GABA_AR α 2 y, por tanto, las limitaciones encontradas por los productos en desarrollo tales como L-838,417, TPA023 o TPA023B, que no han logrado pasar a las fases clínicas.

45 Por el contrario, en comparación con estos compuestos, NDMC tiene una relación de selectividad menos favorable, pero sorprendentemente mucha mayor actividad en GABA_AR α 2, lo que conduce a la ventajosa ventana terapéutica para el tratamiento de trastornos de dolor crónico.

REIVINDICACIONES

- 5 1. *N*-desmetilclobazam o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en la prevención o el tratamiento de un trastorno de dolor crónico.
2. *N*-desmetilclobazam o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 1, en el que el trastorno de dolor crónico es dolor neuropático.
- 10 3. *N*-desmetilclobazam o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 1, en el que el trastorno de dolor crónico es fibromialgia.
- 15 4. *N*-desmetilclobazam o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dichos *N*-desmetilclobazam o cualquier sal farmacéuticamente aceptable han de administrarse en combinación con al menos un antihiperalgésico.
- 20 5. *N*-desmetilclobazam o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 4, en el que dicho al menos un agente antihiperalgésico es un antagonista de D-aspartato de *N*-metilo (NMDA).
- 25 6. *N*-desmetilclobazam o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dichos *N*-desmetilclobazam o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo han de administrarse en una dosis para alcanzar una concentración plasmática en humanos de aproximadamente 100-2500 ng/ml.
- 30 7. *N*-desmetilclobazam o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dichos *N*-desmetilclobazam o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo han de administrarse en una dosis diaria de aproximadamente 5 a aproximadamente 40 mg.
- 35 8. *N*-desmetilclobazam o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dichos *N*-desmetilclobazam o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo han de administrarse en una dosis de aproximadamente 10 a aproximadamente 120 mg.
9. *N*-desmetilclobazam o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que NDMC ha de administrarse en una dosis diaria de aproximadamente 0,07 a aproximadamente 0,8 mg/kg.
- 40 10. Una formulación farmacéutica que comprende *N*-desmetilclobazam o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo combinados con al menos un agente antihiperalgésico y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 45 11. Una composición farmacéutica según la reivindicación 10, en la que dicho al menos un agente antihiperalgésico es un antagonista de D-aspartato de *N*-metilo (NMDA).
12. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 10 u 11 para uso en la prevención o el tratamiento de un trastorno de dolor crónico.
13. Una formulación farmacéutica para uso según la reivindicación 12, en la que el trastorno de dolor crónico es dolor neuropático.
- 50 14. Una formulación farmacéutica para uso según la reivindicación 12, en la que el trastorno de dolor crónico es fibromialgia.

a



b

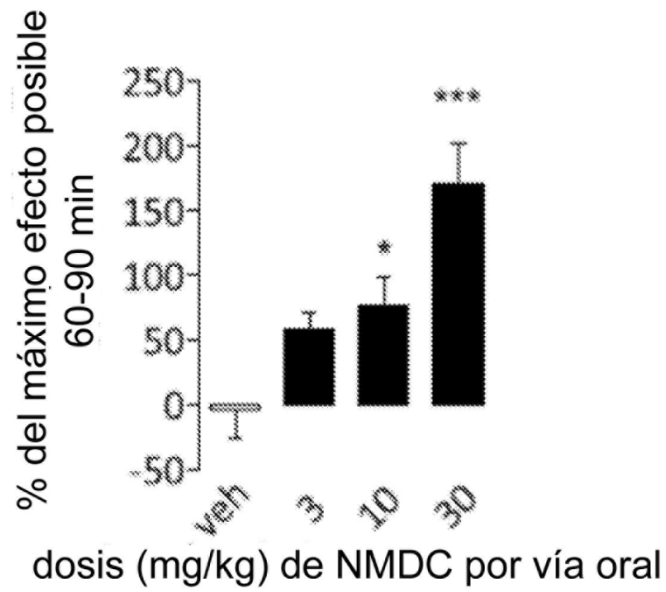


Figura 1

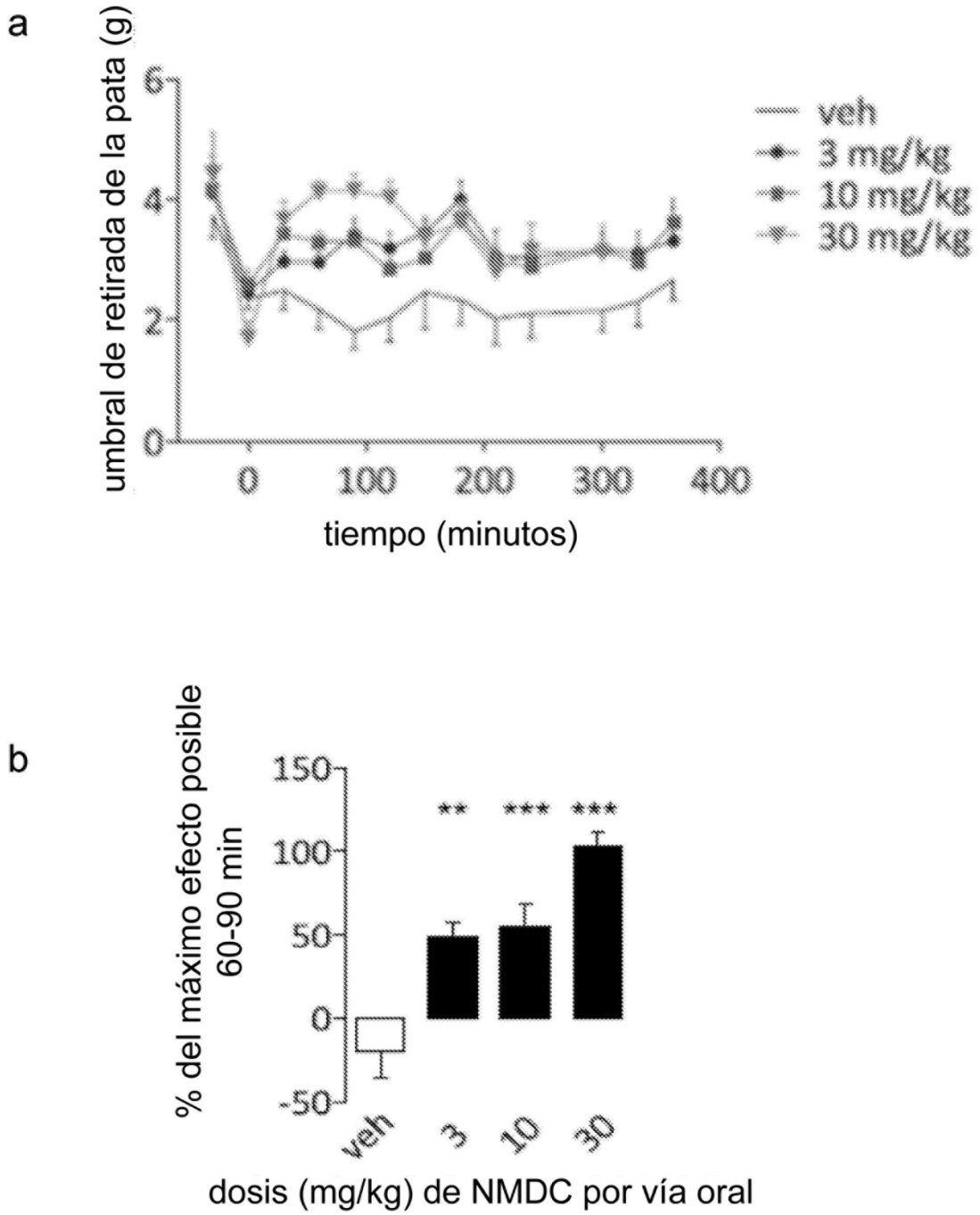


Figura 2

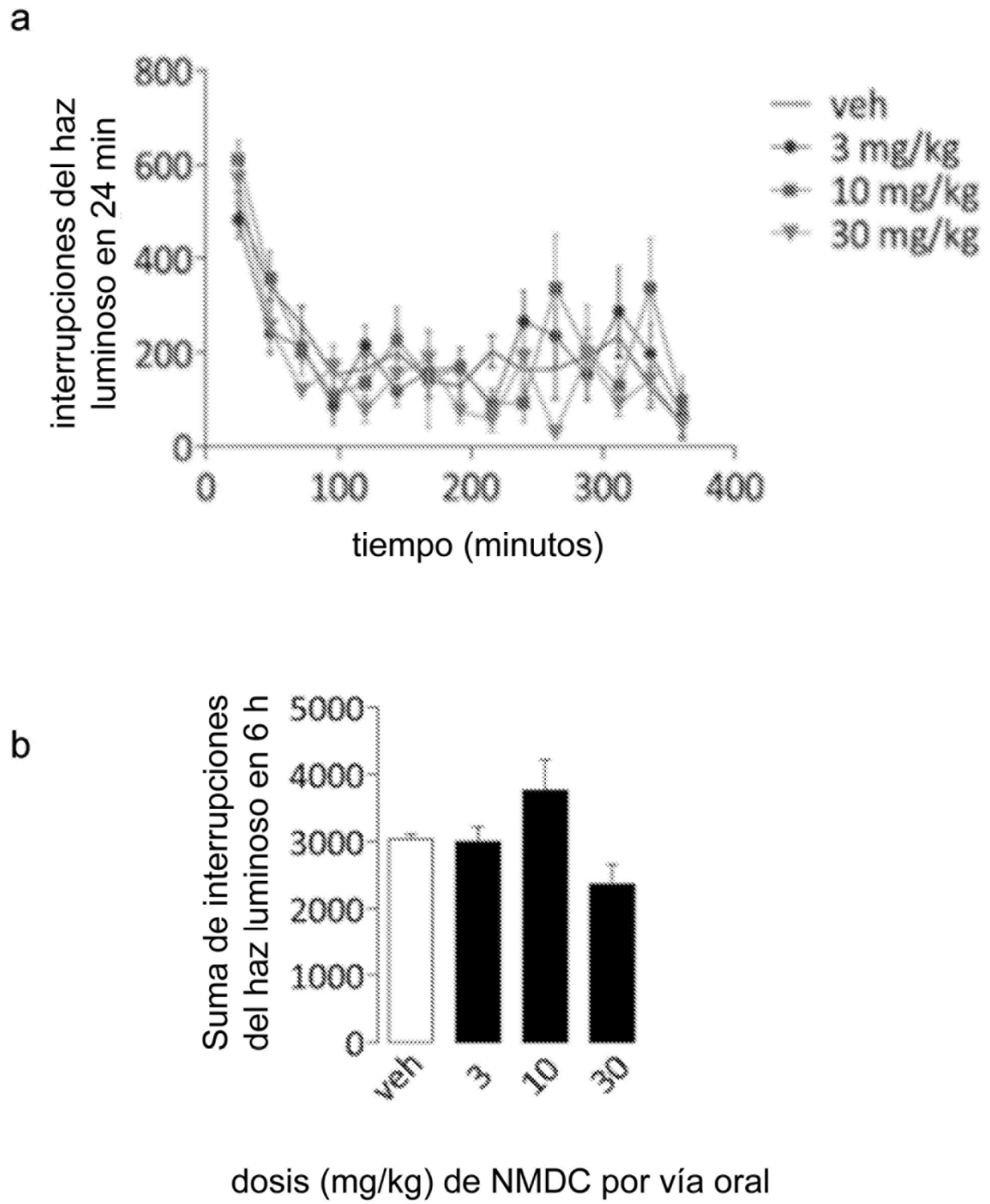


Figura 3

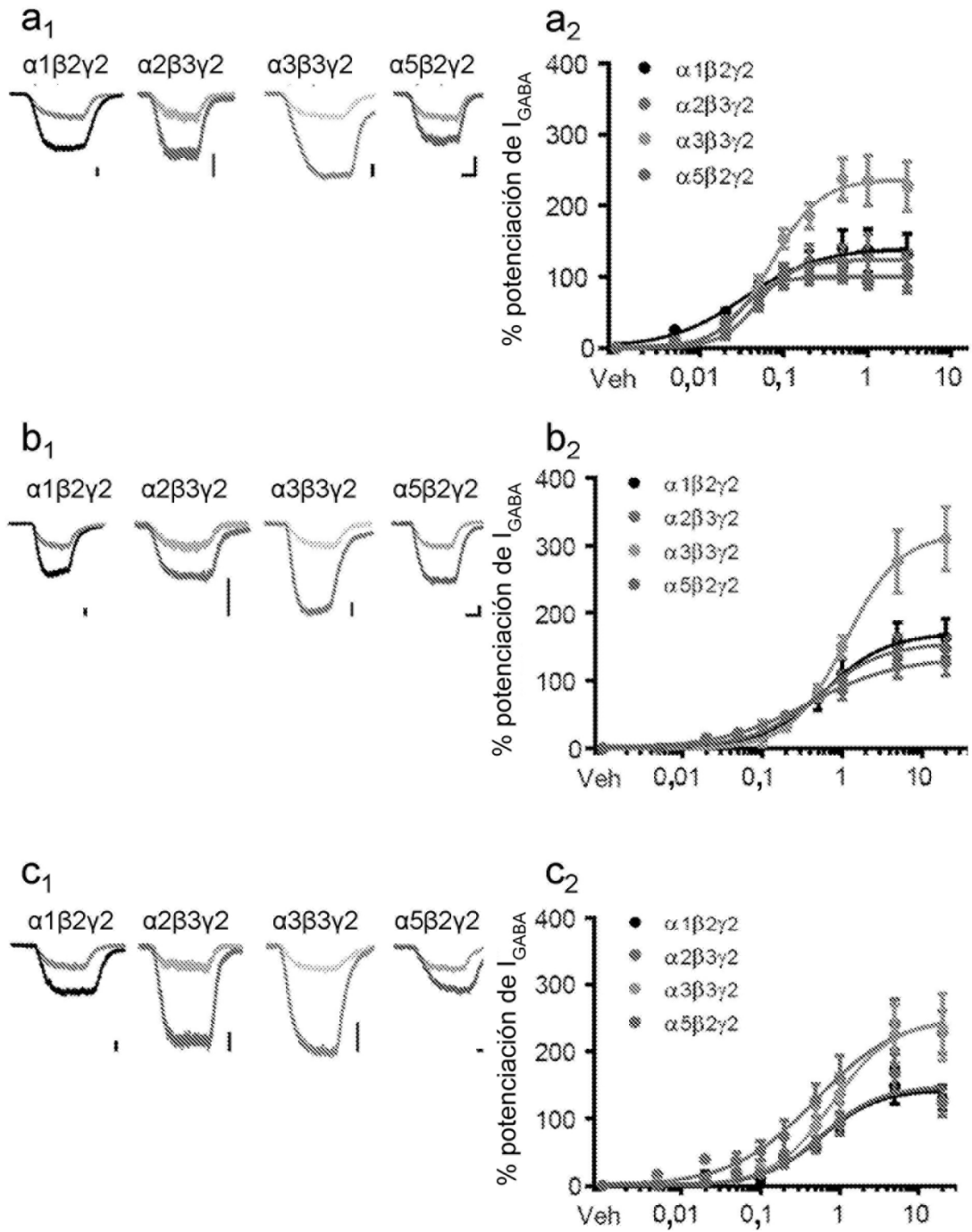


Figura 4

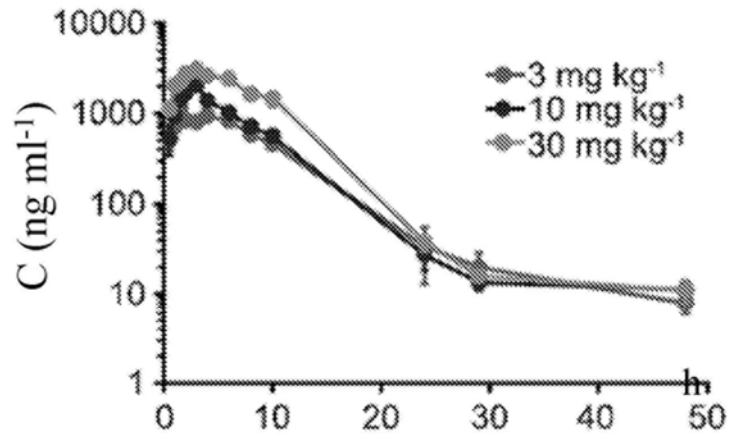


Figura 5

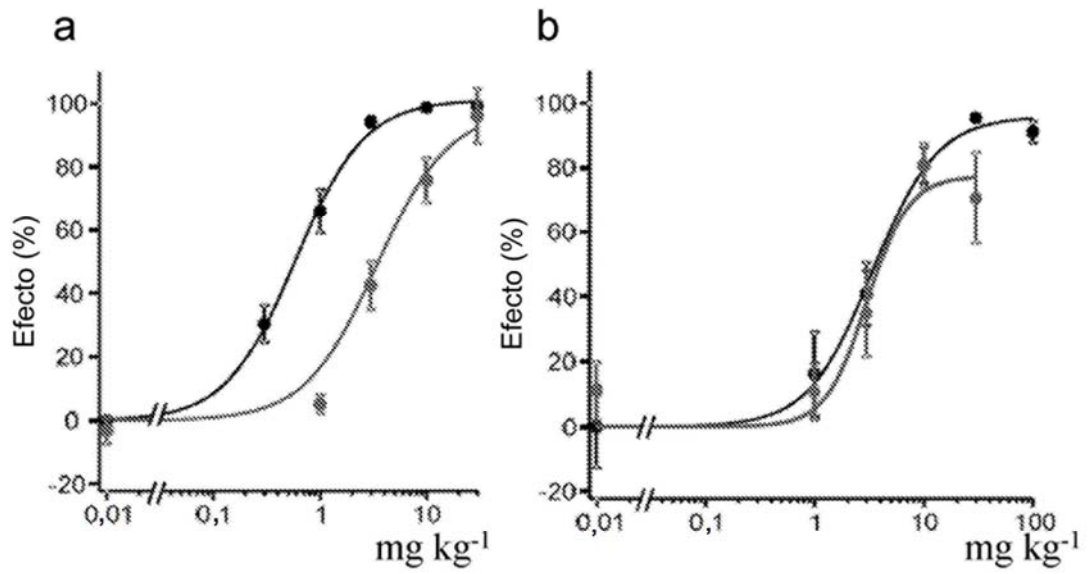
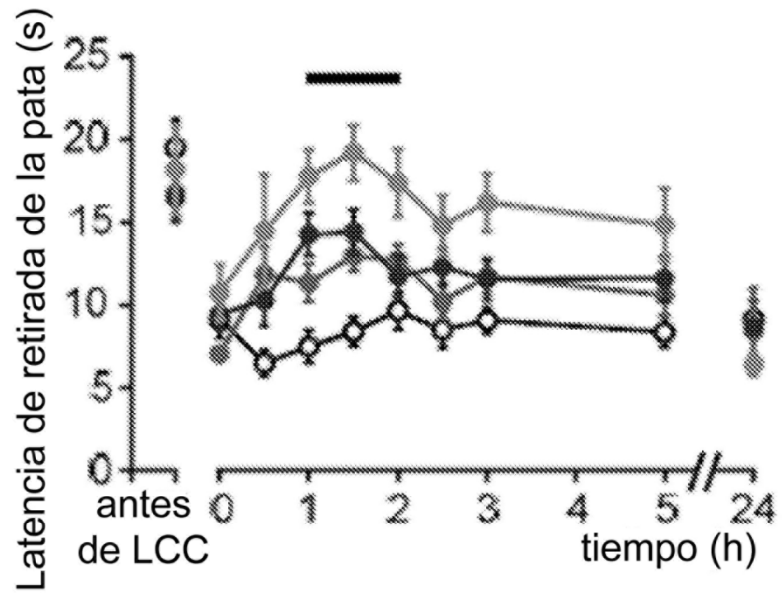


Figura 6

a



b

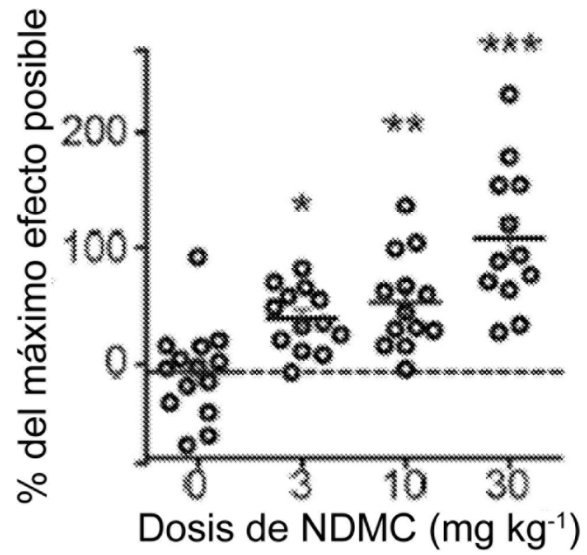
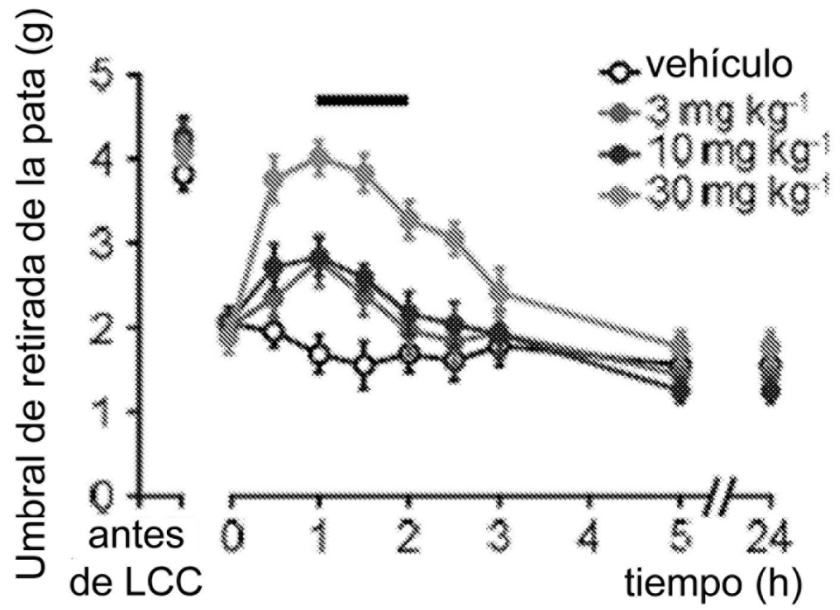


Figura 7

a



b

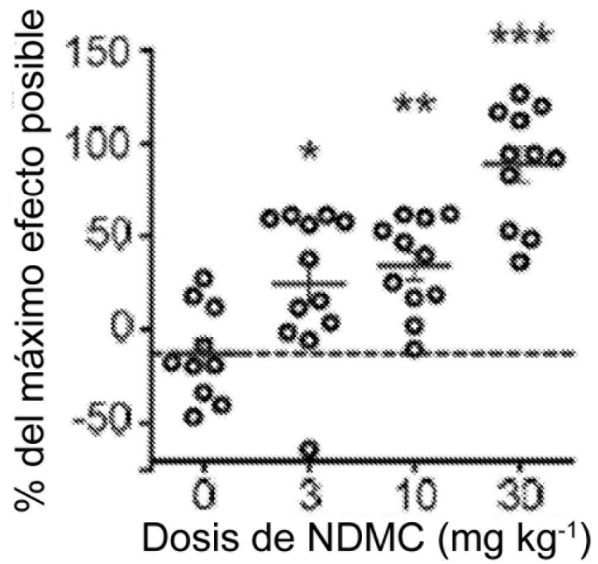
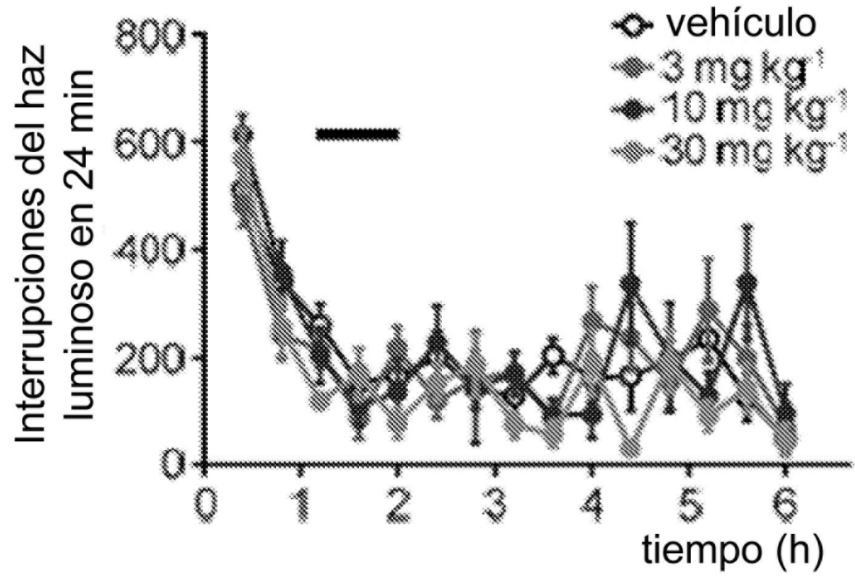


Figura 8

a



b

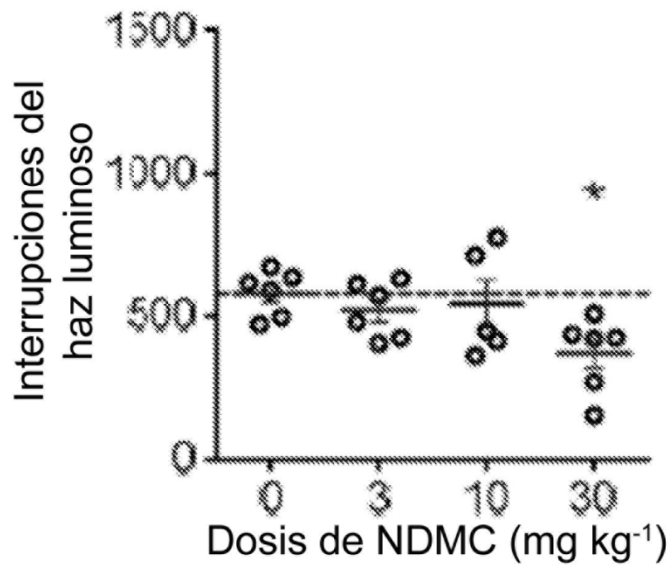


Figura 9