



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 281 071**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **94103212 .0**

(86) Fecha de presentación : **03.03.1994**

(87) Número de publicación de la solicitud: **0615749**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **21.09.1994**

(54) Título: **Uso de antagonistas de NMDA para el tratamiento del dolor.**

(30) Prioridad: **05.03.1993 US 27177**
21.07.1993 US 95107

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.09.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.09.2007

(73) Titular/es: **Virginia Commonwealth University**
Biotech 1, Suite 113
800 East Leigh Street, P.O. Box 980 568
Richmond, Virginia 23298-0568, US

(72) Inventor/es: **Mayer, David J.;**
Price, Donald D.;
Mao, Jianren y
Lyle, John W.

(74) Agente: **Urizar Anasagasti, José Antonio**

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 antagonistas de NMDA para el tratamiento del dolor.

5 **Referencia cruzada a la solicitud relacionada**

Esta solicitud es una continuación en parte de la comúnmente asignada, en tramitación junto con la solicitud de patente de U.S. N° de Serie 08/027.177, presentada el 5 de Marzo, 1993.

10 **Antecedentes de la invención**

Esta invención se relaciona con el alivio del dolor neuropático.

El dolor crónico es un dolor persistente que ha prevalecido desde el inicio de cualquier causa física conocida o sospechada. Puede ocurrir después de una lesión o enfermedad conocidas o sin una causa física cualquiera conocida. Además, puede estar acompañada de una patología del tejido conocida, tal como la inflamación crónica que ocurre en algunos tipos de artritis, o puede ocurrir mucho tiempo después de la curación del tejido lesionado que se sospecha o se sabe que es la causa del dolor crónico. El dolor crónico es un concepto muy general y hay varias variedades de dolor crónico relacionadas con el sistema músculo-esquelético, los órganos viscerales, la piel, y el sistema nervioso.

El dolor neuropático puede ocurrir como una forma de dolor crónico y puede también ocurrir bajo condiciones agudas como aquéllas que siguen a una cirugía o a un trauma accidental. El dolor neuropático puede ser definido como el dolor que resulta de un funcionamiento anormal de los sistemas nerviosos periférico y/o central. Un componente crítico de este funcionamiento anormal es una respuesta exagerada de las células nerviosas relacionadas con el dolor, tanto en el sistema nervioso periférico como en el central. Este grado de reacción exagerada se manifiesta en la conducta como un aumento en la sensibilidad al dolor, en otras palabras, con hiperalgesia o alodinia, pudiendo ambas ocurrir en dolores neuropáticos crónicos y dolores inflamatorios agudos. Un ejemplo es el dolor agudo, donde hasta un ligero toque en la piel es sentido como un dolor ardiente intolerable (alodinia) o un dolor leve es experimentado como uno intolerable (hiperalgesia).

Se cree que el dolor neuropático sea una consecuencia de daño a los nervios periféricos o a zonas del sistema nervioso central. Sin embargo, el funcionamiento anormal de las zonas del sistema nervioso relacionadas con el dolor puede también ocurrir con condiciones inflamatorias crónicas tales como ciertos tipos de artritis y desórdenes metabólicos tales como la diabetes, así como con condiciones inflamatorias agudas.

La administración prolongada de analgésicos narcóticos a pacientes que sufren varios tipos de dolor crónico, por ejemplo, dolor agudo, hiperalgesia, distrofia del simpático, síndrome de miembro fantasma, denervación, etc., está sujeta a una cantidad de serios inconvenientes que incluyen el desarrollo de la dependencia o tolerancia a los narcóticos, estreñimiento severo y otras.

La patente U.S. No. 4.769.372 describe un método para tratar el dolor crónico o la tos crónica en un paciente mientras previene o alivia el desarrollo de estreñimiento u otros síntomas de hipomotilidad intestinal, en donde un analgésico opiáceo o antitussivo tales como la morfina, la meperidina, la oxicodona, la hidromorfina, la codeína y la hidrocodeína, es administrado al paciente junto con un antagonista opiáceo tales como la naloxona, el glucurónido de naloxona y el glucurónido de nalmefeno. No obstante esta combinación terapéutica exitosa puede inhibir el desarrollo de estreñimiento u otros síntomas de hipomotilidad intestinal, esto no se dirige a los problemas de tolerancia y/o dependencia que se asocian con la administración prolongada de analgésicos narcóticos.

Otras estrategias de tratamiento del dolor crónico / dolor neuropático han incluido la administración de un suplemento salino ácido farmacéuticamente aceptable o de un derivado protonado de al menos un inhibidor microtubular tal como vinblastina, dexacetoxivinblastina, vincristina, vindesina, leurosina y N-formil-leurosina como se manifiesta en la U.S. Patente No. 4.602.909, homólogos del (3S,4S)-7-hidroxi- Δ^6 -tetrahydro-cannabinol y derivados esencialmente libres de la forma (3R,4R) divulgada en la U.S. Patente No. 4.876.276, gangliosida GM₁ como se divulga en Hayes *et al.*, Pain, 48(1992)391-396, Mao *et al.*, Brain Res., 584(1992)18-27, 584(1992)28-35 and 588(1992)144-149 y el receptor antagonista, o bloqueador, N-metil-D-aspartato (NMDA), MK801 (el compuesto 5-metil-10, 11-dihidro-SH-dibenzo [a,d] ciclohepteno-5,10-imina) y HA966 (1-hidroxi-3-aminopirididona-2) como se divulga en Mao *et al.*, Brain Res., 576(1992)254-262 y Brain Res., 598(1992)271-278. Puede notarse que el MK 801 es inadecuado para uso como un terapéutico debido a su pronunciada neurotoxicidad para el sistema nervioso central.

La US-A-4 446 140 revela el uso del dextrometorfano para la reducción temporal del dolor de la boca. Opcionalmente, puede ser un analgésico convencional coadministrado.

La US-A-4 316 888 revela el uso del dextrometorfano para la reducción temporal del dolor en general y el dolor asociado a la disfunción gastrointestinal en particular.

En la EP-A-0 081 823, está descrito el uso del dextrometorfano, opcionalmente en combinación con un analgésico convencional, para la reducción temporal de los dolores menstruales.

La solicitud publicada EP-A-0 608 893 muestra una composición que contiene una sustancia adictiva y al menos una sustancia no tóxica que bloquea el receptor NMDA, o que bloquea al menos una incidencia intracelular mayor del receptor de activación NMDA. Entre las sustancias no tóxicas que bloquean el receptor NMDA hay morfínicos tales como el dextrometorfano y el dextroorfano o sus mezclas.

El dextroorfano, el principal metabolito del dextrometorfano anticonvulsivo, y la ketamina son receptores antagonistas del N-metil-D-aspartato (NMDA) conocidos, pero a diferencia del MK 801, tiene pocos, si no ninguno, efectos neurotóxicos secundarios. Hasta este momento no ha habido reconocimiento o apreciación de que un receptor no tóxico NMDA tenga aplicación beneficiosa alguna para el tratamiento del dolor neuropático. Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que un receptor antagonista no tóxico NMDA como el dextroorfano manifiesta significantes efectos aliviadores en ciertos tipos de dolor crónico que resultan de una lesión nerviosa.

Sumario de la invención

De acuerdo con la presente invención, se ha proporcionado el uso de una medida de alivio del dolor neuropático de al menos una sustancia no tóxica que bloquea el receptor NMDA seleccionado del dextroorfano y/o dextrometorfano o de sales farmacéuticamente aceptables del mismo para la elaboración de un medicamento para aliviar dolor neuropático en un mamífero que está manifestando dolor o está a punto de ser sujeto a una circunstancia causante de dolor.

La expresión “receptor N-metil-D-aspartato” debe ser entendida como que incluye todas las subcategorías vinculantes asociadas con el receptor NMDA, por ejemplo, el vínculo de la glicina, el vínculo de la fenilciclidina (PCP), etc., así como el canal NMDA. Así, la invención contempla aquí el uso de sustancias no tóxicas que bloquean un sitio de unión del receptor NMDA, por ejemplo, dextroorfano.

El término “no tóxico” como es usado aquí debe ser entendido en un sentido relativo y es deseado para designar cualquier sustancia que haya sido aprobada por la United States Food and Drug Administration (“FDA”) para la administración a humanos o, de acuerdo con el criterio establecido, es susceptible a la aprobación por el FDA para la administración a humanos. El término “no tóxico” es usado aquí también para distinguir el receptor antagonista NMDA, o bloqueadores, que son útiles en la práctica de la presente invención del receptor antagonista NMDA tal como el MK 801 cuyas toxicidades imposibilitan efectivamente su uso terapéutico.

El término “alivio del dolor” debe ser entendido aquí para incluir las expresiones “supresión del dolor” e “inhibición del dolor” como la invención es aplicable al alivio de dolor existente así como la supresión o inhibición de dolor que de otra manera resultaría de un hecho causante de dolor.

Breve descripción de las figuras

La fig. 1 es una presentación gráfica de los resultados del análisis que muestra los efectos terapéuticos de la administración intratecal de dextroorfano en hiperalgesia sobre ratas con CCI (lesión crónica constrictiva);

La fig. 2 es una presentación gráfica de los resultados del análisis que muestra los efectos terapéuticos de la administración de ketamina (compuesto de referencia) en hiperalgesia sobre ratas con CCI;

La fig. 3 es una presentación gráfica de los resultados del análisis que demuestra la atenuación de los comportamientos espontáneos relacionados al dolor en ratas con CCI tratadas con dextroorfano o ketamina (compuesto de referencia); y,

La fig. 4 es una presentación gráfica de los resultados del análisis que muestra los efectos terapéuticos del dextroorfano o ketamina (compuesto de referencia), dado 3 días después de la lesión del nervio, en comportamientos nociceptivos en ratas con CCI.

Descripción de las realizaciones preferidas

Las sustancias no tóxicas que bloquean el receptor del NMDA y como tales son útiles en la práctica de la presente invención son las morfina seleccionadas del dextroorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfina), dextrometorfano ((+)-3-metoxi-N-metilmorfina) las cuales metabolizan al dextroorfano en el hígado, sus mezclas y las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

La activación del receptor del NMDA, un subtipo de los receptores excitativos de amino ácidos, induce a un número de cambios en la actividad funcional de las células nerviosas y en particular en su capacidad para la excitabilidad o inhibición en la presencia de una sustancia adictiva, por medio de un incremento de la concentración de Ca^{++} intracelular. Las principales consecuencias de la activación del receptor del NMDA incluyen las siguientes secuencias, o cascadas, de eventos que ocurren dentro de las células nerviosas.

a) la translocación y la activación de las proteinquinas tales como la proteinquina C → fosforilación de sustratos de proteínas tales como enzimas citosólicas, canales protéicos, receptores protéicos, etc. → cambios en la actividad funcional;

b) la iniciación de una expresión primaria de un gen (c-fos, c-jun, zif-268, etc.) por el incremento intracelular de las proteínas activadas Ca^{++} o Ca^{++-} → expresión de los genes funcionales responsables de la producción de enzimas celulares (tales como las proteinquinasas), receptor de proteínas (tal como el receptor de NMDA), y el canal de iones de proteínas (tales como los canales de K^+ , Na^+ , Ca^{++}), neuropéptidos (tales como dinorfina), etc. → cambios en la actividad funcional.

c) Activación inducida de enzimas y otros componentes celulares → la activación de los sistemas Ca^{++} /calmodulin-proteinquinasa tales que Ca^{++} /calmodulinquinasa T1 → enzimas de autofosforilación (por ejemplo, Ca^{++} /calmodulinquinasa II) u otras proteínas funcionales → cambios en la actividad funcional;

d) Activación inducida de Ca^{++} /calmodulina de la síntesis de óxido nítrico constitutivo así como la inducción de la síntesis de óxido nítrico inducible → producción de óxido nítrico

→ i) producción de monofosfato de guanosina cíclica por medio de la activación de guanosina resultante de la activación de proteinquinasas y genes de expresión primaria; ii) modificación directa de proteínas tales como las enzimas, receptor y proteínas de canal; iii) modificación de la membrana lipídica y/o modificación del ácido nucleico por medio del barrido de los radicales libres; iv) inducción de neurotoxicidad a altos niveles del óxido nítrico; v) acciones retrógradas en neuronas adyacentes o células gliales tales como facilitación de la liberación de glutamato/activación del receptor de NMDA y/o inhibición post-sinápticas de los receptores NMDA → cambios en la actividad funcional;

e) interacciones con el sistema cíclico adenosina monofosfato/proteinquinasa A, el sistema fosfolipasa C-inositol trifosfato- Ca^{++} /diacilglicerol-proteinquinasa, el sistema fosfolipasa A2- ácido araquidónico/prostanoides/leukotrienos → cambios en la actividad funcional inducidos por sistemas mensajeros secundarios aparte de los sistemas de receptor NMDA/ Ca^{++} / Ca^{++-} calmodulina/proteinquinasa y;

f) interacciones con otros subtipos de receptores excitatorios de aminoácidos que incluyen receptores no-NMDA y receptores metabolotrópicos así como eventos intracelulares subsiguientes a la activación de estos subtipos excitatorios de receptores de aminoácidos → cambios en la actividad funcional inducidos por la activación de los receptores no-NMDA y metabolotrópicos.

Una sustancia que bloquea el receptor de NMDA prevendrá eficazmente todas las secuencias intracelulares principales anteriores de los eventos que suceden.

La administración de dextrofanano dextrometorfano o de las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables puede ser por medio de administración oral o por inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea, intratecal, epidural o intracerebroventricular. La sustancia que alivia el dolor neuropático como se definió antes puede ser administrada al paciente justamente antes de que el paciente esté próximo a ser sometido o expuesto a un evento causante de dolor tal como la cirugía (por ejemplo, como preferente analgesia), o mientras el paciente está experimentando dolor. Los niveles de dosis efectivas pueden variar ampliamente, por ejemplo, de 0,25 a 250 mg/día, pero las cantidades reales serán, por supuesto, dependientes del estado y las circunstancias de cómo ha sido tratado el paciente. Como esos expertos en la técnica reconocen, muchos factores que modifican la acción de los agentes aliviadores del dolor neuropático como fueron antes definidos aquí serán tomados en cuenta por el médico que lo trata tal como la edad, el peso corporal, el sexo, la dieta y las condiciones del paciente, el tiempo de administración, el índice y la ruta de administración y así demás. Las dosis óptimas para un conjunto dado de condiciones pueden ser determinadas por aquellos expertos en la técnica por medio de las pruebas de determinación de las dosis convencionales en vista de los datos experimentales suministrados aquí.

La sustancia aliviadora de dolor neuropático como se definió antes será ordinariamente formulada con uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la práctica conocida y establecida. De esta forma la sustancia aliviadora de dolor como se definió antes puede ser formulada como líquido, polvo, elixir, solución inyectable, etc. Las formulaciones para uso oral pueden ser suministradas como cápsulas duras de gelatina donde la sustancia aliviadora de dolor neuropático como se definió antes es mezclada con un diluyente sólido inerte tal como el carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas blandas de gelatina donde la sustancia aliviadora de dolor neuropático como se definió antes es mezclada con un medio oleaginoso, por ejemplo, la parafina líquida o el aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas pueden contener la sustancia aliviadora de dolor neuropático como se definió antes en preparados con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como los agentes suspensores, por ejemplo, carboximetil celulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, adraganto, goma de acacia; agentes dispersantes o humectantes tales como fosfátidos que surgen naturalmente, por ejemplo, el leciticin, o productos de condensación de un óxido alquilénico con ácidos grasos, por ejemplo, el estearato de polioxietileno o los productos de condensación de óxido etilénico u del óxido de etileno con una cadena larga de alcoholes alifáticos, por ejemplo, heptadecaetileno-oxietanol, o una condensación de productos de óxido etilénico con ésteres parciales derivados de los ácidos grasos y un exitol, por ejemplo, el sorbitol de polioxietileno monooleato o los productos de condensación del óxido etilénico con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, el polioxietileno sorbitan monooleato. Tales suspensiones acuosas pueden contener uno o más preservativos, por ejemplo, el etil-or-n-propil-p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como la sacarosa, la sacarina o el sodio o el ciclamato de calcio.

Polvos y gránulos dispersibles adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por la adición de agua proporciona a la sustancia aliviadora del dolor neuropático como fue definida anteriormente en mezcla con un agente de dispersión o humectante, agente de suspensión y uno o más preservativos. Los agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión son ejemplificados por aquéllos ya mencionados anteriormente. Los excipientes adicionales, por ejemplo, los agentes edulcorantes, los saborizantes y los colorantes, también pueden estar presentes. Los siropes y los elixires pueden ser formulados con agentes edulcorantes, por ejemplo el glicerol, el sorbitol o la sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un emoliente, un preservativo y agentes saborizantes y colorantes.

La sustancia aliviadora de dolor neuropático como fue definido anteriormente es ventajosamente suministrada en forma de dosis de liberación sostenida de las cuales muchos tipos son conocidos, por ejemplo, como es descrito en las U.S. Patente Nos. 4.788.055; 4.816.264; 4.828.836; 4.834.965; 4.834.985; 4.996.047; 5.071.646; y, 5.133.974.

También está dentro del alcance de esta invención tratar el dolor neuropático con la administración de la sustancia aliviadora de dolor neuropático al paciente antes de, con o a continuación de la administración de los niveles de dosis indicados de un anestésico local como hidrocloreuro de bupivacaína, hidrocloreuro de cloroprocaina, dibucaína, hidrocloreuro de dibucaína, hidrocloreuro de etidocaína, lidocaína, hidrocloreuro de lidocaína, hidrocloreuro de mepivacaína, hidrocloreuro de piperocaína, hidrocloreuro de prilocaína, hidrocloreuro de procaína, hidrocloreuro de propoxicaína, tetracaína o hidrocloreuro de tetracaína, y/o una droga no esteroidea anti-inflamatoria como diflusal, ibuprofeno, indometacina, meclofenamato de sodio, ácido mefenámico, naproxeno, naproxeno de sodio, oxifenbutazona, fenilbutazona, piroxicam, sulindaco o tolmetina de sodio. Las anestesiás locales serán generalmente aplicadas directamente o cerca del nervio que está lesionado.

Los ejemplos que siguen son ilustrativos de la invención. El modelo animal usado en los experimentos descritos debajo son aquellos de dolor neuropático. Dado que los síntomas estudiados fueron manifestados y medidos durante los 10 primeros días después de la lesión original constrictiva del nervio ciático, estos estudios se emplean para una condición de dolor agudo, una etapa precoz de dolor neuropático. Sin embargo, dado que síntomas muy similares ocurren en humanos meses y años después de la lesión original, estos descubrimientos son propensos para aplicar a las condiciones de dolor neuropático agudo también.

Ejemplos 1-3

Estos ejemplos demuestran la efectividad del dextrorfan (Ejemplo 1) y la ketamina (Ejemplo 2) (compuestos de referencia) en la prevención del desarrollo de conductas nociceptivas (conductas relacionadas con hiperalgesia y dolores espontáneos) en ratas con mononeuropatía periférica inducida por la pérdida de la ligadura del nervio ciático común, por ejemplo, la lesión constrictiva crónica (CCI) con el empleo de procedimientos descritos en Bennett *et al.*, Pain, 33 (1988)87-107 y en Mao *et al.*, Brain Res., 576(1992)254-262.

La ratas adultas machos Sprague-Dawley (Hilltop) pesando 400-500 g en el momento de la cirugía fueron usadas en estos ejemplos. Los animales fueron alojados individualmente en jaulas de acero inoxidable bajo un ciclo de 12 h de luz (luces encendidas de 07:00 a 19:00 h). La alimentación y la comida de laboratorio estaban disponibles *ad libitum*. Los animales fueron implantados con catéteres intratecales (IT) y sus nervios ciáticos derechos comunes fueron ligados bajo anestesia de pentobarbital sódico (50 mg/kg, intraperitonealmente). Para la implantación del catéter IT, un segmento de tubo de polietileno (PE 10) enjuagado con una solución de gentamicina al 0.4% fue insertado a través de una pequeña incisión en la membrana atlanto-occipital y suavemente avanzado 8.5 cm caudalmente hacia la prolongación lumbosacra. El catéter fue asegurado a un tornillo de cráneo con cemento acrílico dental y el extremo rostral fue sellado con masilla. Para la ligadura del nervio, el nervio ciático derecho común fue expuesto a un nivel proximal a la trifurcación ciática y separado del tejido conectivo. El nervio fue entonces flojamente atado con cuatro ligaduras de catgut cromadas (4-0). La incisión de la piel fue cerrada con una sutura de seda 4-0. Todas las ratas CCI fueron inyectadas en el post operatorio con penicilina potásica (30 000 IU/rata) intramuscularmente para prevenir infección.

La hiperalgesia a la radiación de calor fue evaluada en ratas con CCI con el empleo del procedimiento descrito en Mao *et al.* Brain Res., 584(1992)28-35 and 576(1992)254-262.

El umbral de dolor fue determinado por la medición de la latencia de retiro de base definida como el tiempo desde la instalación de la radiación de calor de retiro de base. La línea de base de la latencia fue ajustada a 10 -11 seg. y el tiempo de corte fue prefijado a 15 seg. para prevenir el daño del tejido. Tres ensayos de prueba fueron hechos para cada una de las patas traseras de las ratas. La media de la latencia de retiro (MWL) de esos tres ensayos fue usada para calcular la calificación de la diferencia de la latencia de retiro (el MWL de las patas traseras no atadas menos el MWL de las patas traseras atadas). Las conductas nociceptivas espontáneas fueron cuantificadas para cada rata CCI mediante el uso del método de evaluación del comportamiento del dolor espontáneo como se describe en Mao *et al.*, Brain Res., 584(1992)28-35 y 576(1992)254-262. A cada rata le fue permitido moverse libremente dentro de un cilindro plástico transparente sin tapa (diámetro de 19 cm y altura de 30 cm) y, después de un período de adaptación de 5 min la duración combinada de los dos comportamientos fue grabada sobre tres períodos de observación de 5 min: (1) la colocación de sólo el borde medio o el talón de la pata trasera conectada a tierra, y (b) la elevación de esa pata trasera. Para la evaluación estadística, la calificación promedio de cada animal sobre estos períodos de observación fue usada.

El dextrórfano (12.5, 25, 50 o 100 nmol en 10 μ l), ketamina (compuesto de referencia) en equivolúmen y dosis equimolares, o equivolúmen vehículo salino fue administrado IT en intervalos de 24-h para los primeros 4 días consecutivos comenzando 1 h después de la cirugía y terminando 30 min antes del ensayo en el día 3 post quirúrgico (n = 6/grupo). La hiperalgesia térmica fue evaluada 1 día antes de la cirugía (línea de base) y entonces en los días 3, 5, 7 y 10 post quirúrgicos. La inyección intratecal fue administrada lentamente por un período de 10 a 15 seg usando una jeringuilla Hamilton 50 μ l y seguida por 10 μ l (volumen vacío de catéteres) de solución salina para limpiar el fármaco dentro del espacio subaracnoideo.

La calificación de la diferencia de latencia de retiro base para ratas con CCI tratadas con dextrorfanano el día 10 del período de evaluación postquirúrgica se exponen en la Fig. 1 y las calificaciones para las ratas con CCI tratadas con ketamina intratecal se exponen en la Fig. 2. La calificación de la diferencia de la latencia se muestran en el eje y fue obtenida por la sustracción de las latencias de base de retirada ipsilateral de las latencia de retirada de base contralateral, y los errores estándar son presentados como líneas verticales.

Como se indica por estas calificaciones, las diferencias de calificaciones de latencia de retiro de base en el día 3 después de ligado el nervio fue confiablemente elevada (3-4 seg) en las ratas CCI que recibieron tratamiento salino comparado con sus calificaciones de su líneas de base y permanecieron elevadas durante el período completo de los 10 días post quirúrgicos. Los tratamientos múltiples intratecales con dextrorfanano (Fig. 1) o ketamina (Fig.2) confiablemente redujeron las diferencias de calificaciones de latencia de retiro en comparación con las ratas CCI tratadas con solución salina en los días 3, 5 y 7 pero, excepto los grupos de dosis de 12.5 nmol, pero no en el día 10 postquirúrgico. Esta reducción de la hiperalgesia térmica continuó incluso después de la retirada del dextrorfanano antes del día 4 siguiente a la ligadura del nervio. La diferencia del retiro de base entre las dos patas traseras de las ratas CCI fue debido a una reducción de la latencia de retiro de base en las patas traseras ligadas, puesto que la latencia de retiro de las patas traseras no ligadas no se alteró como se comparó con las latencias de las líneas de bases, indicando la presencia de hiperalgesia térmica en las ratas CCI. La ausencia de reducción confiable de hiperalgesia térmica en el grupos restantes de tratamientos con medicamentos en el día 10 post quirúrgico puede ser debido al pequeño tamaño de la muestra (n = 6) de cada grupo. La reducción de la hiperalgesia térmica fue parcialmente dosificada en relación con ambos compuestos en el día 3 post quirúrgico (dextrorfanano y ketamina; $100 = 50 = 25 \text{ nmol} > 12.5 \text{ nmol}$) pero no en los días de prueba restantes (Figs. 1 y 2).

Consistente con sus efectos en la hiperalgesia termal, los múltiples tratamientos con el dextrorfanano o ketamina o ambos (12.5, 50 nmol para cada compuesto) también reduce la calificación de la puntuación de dolor espontáneo en ratas con CCI en el día 5 siguiente a la ligación del nervio (Fig. 3) que indica la atenuación de los comportamientos relacionados con el dolor espontáneo. La calificación de la puntuación de dolor espontáneo en el día 10 post cirugía, donde, sin embargo, no significativamente diferente entre el grupo salino y cada grupo de tratamiento medicamentoso. Esto fue probablemente debido al tamaño pequeño de la muestra (n = 7/grupo) desde que las calificaciones de la puntuación de dolor espontáneo fueron fidedignamente superiores en el grupo salino comparado con el grupo de tratamiento combinado de cuatro grupos de tratamiento.

40 Ejemplo 4

Este ejemplo demuestra la efectividad terapéutica del dextrorfanano y la ketamina (compuesto de referencia) sobre el comportamiento nociceptivo en ratas con CCI. A diferencia de los ejemplos 1-3 los cuales ilustran prevención, estos efectos representan los comportamientos relacionados con cambios del dolor causados por la constricción del nervio ciático lesionado.

Siete grupos (n = 7/grupo) de ratas de CCI recibieron un solo tratamiento IT con dextrorfanano o ketamina (12.5, 50, y 100 nmol para cada compuesto) o inyección salina IT el día 3 después de la ligadura del nervio. Como se muestra en la Fig. 4, las ratas CCI en todos los 7 grupos exhibieron hiperalgesia térmica antes del tratamiento en el día 3 post quirúrgico como se demostró por las calificaciones de la diferencia de latencia de retiro de base altamente confiables en comparación con las calificaciones de la diferencia de latencias de la línea de base. Treinta minutos después de cada tratamiento, las calificaciones de la diferencia de latencia de retiro de base fueron confiablemente bajas en las ratas CCI tratadas con 50 o 100 nmol (pero no 12.5 nmol) de dextrórfano o ketamina en comparación con aquellas que recibieron un solo tratamiento salino. La reducción de la hiperalgesia térmica fue escasamente completa dado que las calificaciones de la diferencia de latencias en ratas CCI tratadas con dextrorfanano o ketamina (50 o 100 nmol) no fueron significativamente diferentes de sus calificaciones de línea de base lo que indica una reducción potente de la hiperalgesia térmica en estas ratas CCI por un tratamiento agudo, único con dextrórfano o ketamina.

REIVINDICACIONES

1. Una composición terapéutica que comprende una cantidad para el alivio de un dolor neuropático de una mezcla de dextrometorfano y dextrorfano o de sus sales farmacéuticamente aceptables y adicionalmente comprende un anestésico local suplementario.

2. Una composición terapéutica que comprende una cantidad para el alivio de un dolor neuropático de una mezcla de dextrometorfano y dextrorfano o de sus sales farmacéuticamente aceptables, con la condición de que no incluya una sustancia aditiva.

3. Una composición terapéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque un anestésico local es hidrocloruro de bupivacaína, hidrocloruro de cloroprocaína, dibucaína, hidrocloruro de dibucaína, hidrocloruro de etidocaína, lidocaína, hidrocloruro de lidocaína, hidrocloruro de mepivacaína, hidrocloruro de piperocaína, hidrocloruro de prilocaína, hidrocloruro de procaína, hidrocloruro de propoxicaína, tetracaína, o hidrocloruro de tetracaína.

4. Una composición terapéutica de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizada** porque un anestésico local es lidocaína.

5. Una composición terapéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que además incluye al menos un medicamento anti-inflamatorio no esteroideo.

6. Una composición terapéutica de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizada** porque un medicamento anti-inflamatorio no esteroideo es diflusal, ibuprofeno, indometacina, meclofenamato de sodio, ácido mefenámico, naproxeno, naproxeno de sodio, oxifenbutazona, fenilbutazona, piroxicam, sulindaco o tolmetina de sodio.

7. Una composición terapéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde dicha composición se suministra en forma de dosis de liberación sostenida.

8. Una composición terapéutica de acuerdo con la reivindicación 7, donde dicha forma de dosis de liberación sostenida es por medio de administración oral o inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea, intratecal, epidural o intracerebroventricular.

9. El uso de una composición incluye al menos una de dextrorfano, dextrometorfano o una sal aceptable farmacéuticamente de la misma para la producción de un medicamento para el alivio del dolor neuropático en un mamífero.

10. El uso de acuerdo a la reivindicación 9 incluye una mezcla de dextrometorfano y dextrorfano o de una sal de lo mismo aceptable farmacéuticamente.

11. El uso de acuerdo a las reivindicaciones 9 y 10 además incluye un anestésico local.

12. El uso de acuerdo a la reivindicación 11 **caracterizado** en que la anestesia local es hidrocloruro de bupivacaína, hidrocloruro de cloroprocaína, dibucaína, hidrocloruro de dibucaína, hidrocloruro de etidocaína, lidocaína, hidrocloruro de lidocaína, hidrocloruro de mepivacaína, hidrocloruro de piperocaína, hidrocloruro de prilocaína, hidrocloruro de procaína, hidrocloruro de propoxicaína, tetracaína, o hidrocloruro de tetracaína.

13. El uso de acuerdo a la reivindicación 12 **caracterizado** en que la anestesia local es lidocaína.

14. El uso de acuerdo a las reivindicaciones 9 a 13 además incluye al menos un medicamento anti inflamatorio no esteroideo.

15. El uso de acuerdo a la reivindicación 14 es **caracterizado** en que el medicamento anti inflamatorio no esteroideo es diflusal, ibuprofeno, indometacina, meclofenamato de sodio, ácido mefenámico, naproxeno, naproxeno de sodio, oxifenbutazona, fenilbutazona, piroxicam, sulindaco o tolmetina de sodio.

16. El uso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 9 a 15 donde dicho medicamento es suministrado en forma de dosis de liberación sostenida.

17. El uso de acuerdo a la reivindicación 16 donde dicha forma de dosis de liberación sostenida es por medio de la inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea, intratecal, epidural o intracerebroventricular.

18. El uso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 9 a 17 donde dicho mamífero está en presencia de dolor o está próximo a ser sometido a un hecho causante de dolor.

FIG. 1 TRATAMIENTO CON DEXTRORFANO INTRATECAL DE RATAS CCI.

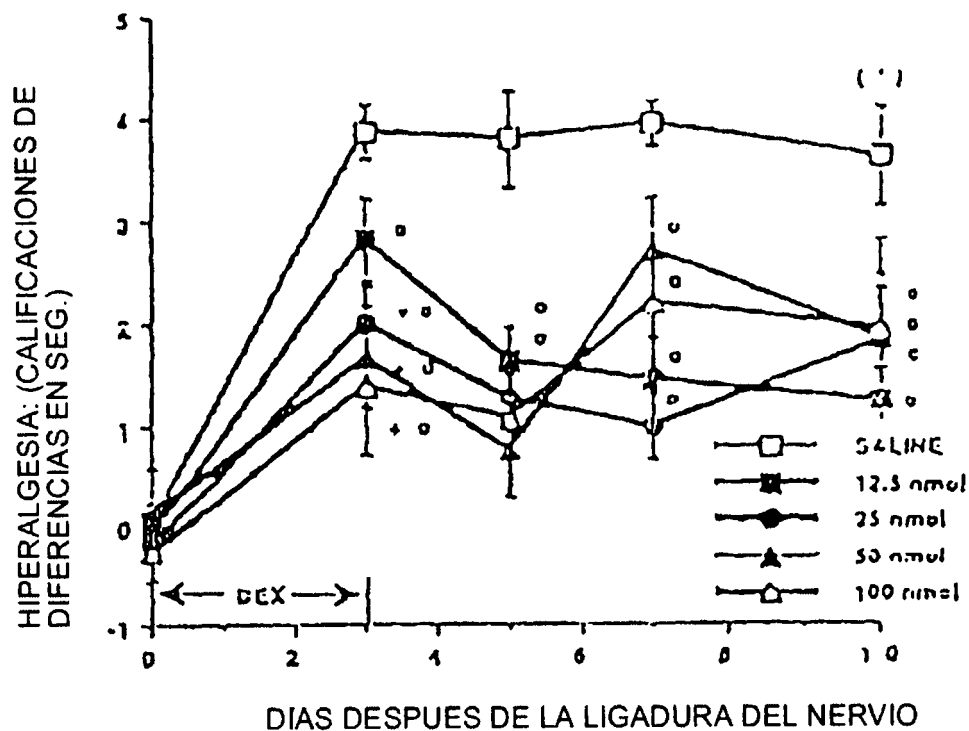


FIG. 2 TRATAMIENTO CON KETAMINA INTRATECAL DE RATAS CCI.

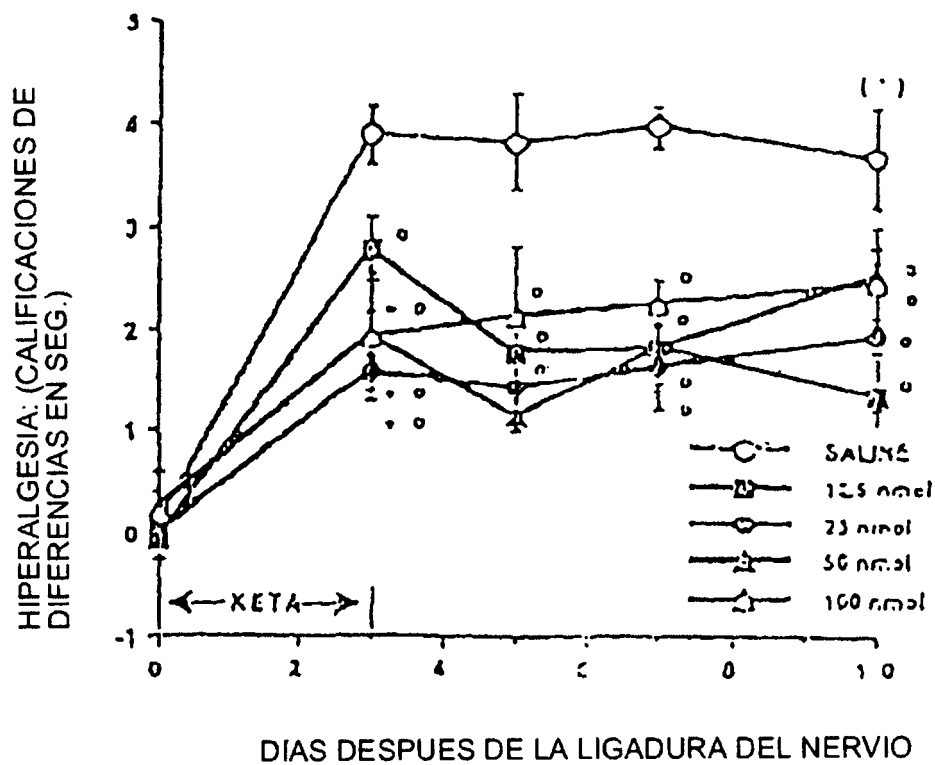


FIG 3. ATENUACION DEL DOLOR ESPONTANEO RELACIONADO CON LA CONDUCTA EN RATAS CCI TRATADAS CON DEXTROFANO O KETAMINA

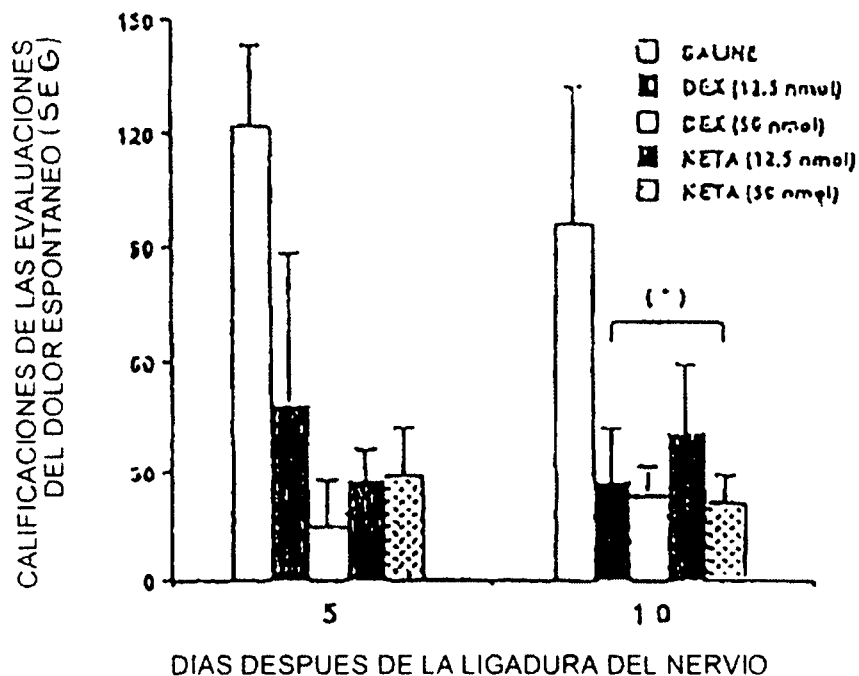


FIG 4 EFECTOS TERAPEUTICOS DEL DEXTROFANO O KETAMINA EN RATAS CCI CON CONDUCTAS NOCICEPTIVAS

