



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 326 532**

51 Int. Cl.:
A61K 31/7076 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/197 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03780370 .7**
96 Fecha de presentación : **09.12.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1581235**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.10.2005**

54 Título: **Uso de espongósina (2-metoxidenoséina) para el tratamiento del dolor, en particular de la hiperalgesia.**

30 Prioridad: **09.12.2002 GB 0228723**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.10.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.10.2009

73 Titular/es: **Cambridge Biotechnology Ltd.**
Babraham Research Campus
Cambridge CB22 3AT, GB

72 Inventor/es: **Richardson, Peter**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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 espongósina (2-metoxidenosina) para el tratamiento del dolor, en particular de la hiperalgesia.

5 Esta invención se relaciona con un analgésico y con el uso del analgésico en la fabricación de un medicamento para la prevención, el tratamiento, o mejora del dolor utilizando el analgésico.

10 El dolor tiene dos componentes, cada de uno involucrado en la activación de las neuronas sensoriales. El primer componente es la fase primaria o inmediata cuando una neurona sensorial se estimula, por ejemplo como resultado de calor o presión sobre la piel. El segundo componente es la consecuencia de una sensibilidad incrementada de los mecanismos sensoriales que inervan el tejido que se ha dañado previamente. Este segundo componente se refiere como hiperalgesia, y se involucra en todas las formas de dolor crónico que se origina a partir del tejido dañado, pero no en la fase primaria o inmediata de la percepción del dolor.

15 De esta manera, la hiperalgesia es una condición de aumento de la percepción del dolor causado por daño en el tejido. Esta condición es una respuesta natural del sistema nervioso, aparentemente destinada a estimular la protección del tejido dañado por una herida particular, para dar tiempo para que se produzca la reparación del tejido. Existen dos causas fundamentales conocidas de esta condición, un aumento en la actividad de la neurona sensorial, y un cambio en el procesamiento neuronal de la información nociceptiva que se produce en la médula espinal. La hiperalgesia puede ser debilitante en condiciones de inflamación crónica (por ejemplo artritis reumatoide), y cuando el daño del nervio sensorial se ha producido (i.e. dolor neuropático).

20 Dos clases principales de analgésicos se conocen: (i) fármacos anti-inflamatorios no-esteroidales (NSAIDs) y los inhibidores COX-2 relacionados; y (ii) opiáceos basados en la morfina. Los analgésicos de ambas clases son efectivos en el control normal inmediato, o el dolor nociceptivo. Sin embargo, son menos eficaces contra algunos tipos de dolor hiperalgésico, tal como el dolor neuropático. Muchos médicos son reacios a prescribir opiáceos a las altas dosis necesarias para afectar el dolor neuropático debido a los efectos secundarios causados por la administración de estos compuestos, y la posibilidad que los pacientes puedan volverse adictos a ellos. Los NSAIDs son mucho menos potentes que los opiáceos, tanto que incluso se necesitan dosis más altas de estos compuestos. Sin embargo, esto es indeseable ya que estos compuestos causan irritación del tracto gastro-intestinal.

25 Los agonistas del receptor de la adenosina A1 se conocen por actuar como analgésicos poderosos (Sawynok, Eur J Pharmacol. (1998) 347, 1-11), y los agonistas del receptor de la adenosina A2A se conocen por actuar como agentes anti-inflamatorios. Sin embargo, el desarrollo de las terapias basadas en la adenosina, mayoritariamente ha sido excluido, ya que tiene efectos secundarios inaceptables. Los agonistas selectivos del receptor A1, causan bradicardia, y los agonistas del receptor A2A causan vaso dilatación generalizada con la consecuente hipotensión y taquicardia.

30 Existe, por consiguiente, una necesidad de proporcionar analgésicos que sean suficientemente potentes para controlar la percepción del dolor en síndromes neuropático, inflamatorio, y otros síndromes hiperalgésicos, y que no tengan serios efectos secundarios o causen que los pacientes se vuelvan adictos a ellos.

35 La espongósina es un compuesto que primero se aisló a partir de la esponja marina tropical, *Cryptotethia crypta* en 1945 (Bergmann and Feeney, J. Org. Chem. (1951) 16, 981, *Ibid* (1956) 21, 226). La espongósina fue la primera metoxipurina encontrada en la naturaleza, y también se conoce como 2-metoxiadenosina, o 9H-purin-6-amina, 9- α -D-arabinofuranosil-2-metoxi.

40 Las primeras actividades biológicas de la espongósina se describieron por Bartlett *et al.* (J. Med. Chem. (1981) 24, 947-954) quien demostró que este compuesto tiene actividad como relajante muscular, hipotérmica, hipotensa, y anti-inflamatoria en ratas (la actividad anti-inflamatoria se evaluó, por medio de la inhibición del edema inducido por el carragenano en una pata de rata).

45 La afinidad de la espongósina para los receptores de la adenosina A1 y A2A de la rata se ha determinado. Los valores Kd obtenidos fueron 340 nM para el receptor A1 y 1.4 μ M para el receptor A2A (Daly *et al.*, Pharmacol. (1993) 46, 91-100). En el conejillo de Indias, la eficacia de la espongósina se probó en la preparación de corazón aislado y los valores obtenidos de EC50 fueron 10 μ M y 0.7 μ M para los receptores de la adenosina A1 y A2A, respectivamente (Ueda *et al* J Med Chem (1991) 34, 1334-1339). En los principios de los 90, los otros receptores de la adenosina (los receptores A2B y A3) se clonaron, pero la actividad de la espongósina en estos receptores nunca se investigó. La baja potencia y la pobre selectividad del receptor de este compuesto condujeron a que en gran parte se ignorara, ya que cada vez más compuestos novedosos selectivos y potentes del receptor se sintetizaran.

50 Se ha encontrado sorprendentemente que la espongósina, cuando se administra a mamíferos da un significativo alivio del dolor en condiciones del aumento de la sensibilidad al dolor (tal como neuropático y la hiperalgesia inflamatoria), sin causar los esperados efectos secundarios significantes del uso de los agonistas del receptor de purina.

55 De acuerdo con la invención se proporciona el uso de la espongósina en la fabricación de un medicamento para la prevención, el tratamiento, o mejora de dolor.

El término “espongósina” se utiliza aquí, para incluir la base libre de la espongósina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la espongósina.

Uso de la espongósina de acuerdo con la invención particularmente se preocupa de la prevención, el tratamiento, o mejora del dolor diferente de la fase primaria o inmediata del dolor como se describe anteriormente, y especialmente se preocupa de la prevención, el tratamiento, o mejora de la hiperalgesia.

Se ha encontrado sorprendentemente que la espongósina es efectiva en la inhibición de la percepción del dolor en los mamíferos que sufren de dolor neuropático e inflamatorio aún cuando se administra a la dosis esperada para dar concentraciones muy por debajo de aquellas conocidas para activar los receptores de la adenosina. De esta manera, la espongósina puede tratar el dolor neuropático e inflamatorio sin causar los efectos secundarios significantes asociados con la administración de otros agonistas del receptor de la adenosina.

Ningún efecto analgésico sobre una nocicepción fisiológica normal se observó después de la administración de la espongósina.

Debido a que la hiperalgesia es una consecuencia de daño en el tejido, ya sea directamente a un nervio sensorial, o a un tejido inervado por un nervio sensorial, existen muchas enfermedades o condiciones en las cuales la percepción del dolor incluye un componente de hiperalgesia.

La espongósina se puede utilizar de acuerdo con la invención en donde el dolor es causado por o asociado con una enfermedad que causa daño a las neuronas sensoriales.

La espongósina se puede utilizar como un anti-hiperalgésico para la prevención, el tratamiento, o mejora de la hiperalgesia causada como un resultado de la neuropatía, incluyendo dolor intestinal, dolor de espalda, dolor por cáncer, dolor por HIV, dolor de miembro fantasma, dolor pos-operatorio, neuropatía diabética, polineuropatía, neuralgia pos-herpes, y neuralgia trigeminal.

Otras enfermedades o condiciones que involucran el daño a nervios sensoriales que contienen un componente de dolor neuropático incluyen, dolor pancreático, dolor pélvico/perineal, dolor de espalda bajo, dolor de pecho, dolor cardíaco, dolor pélvico/PID, dolor de articulación (por ejemplo, asociado con tendinitis, bursitis, artritis aguda), dolor de cuello, dolor obstétrico (trabajo de parto u Operación Cesárea), dolor crónico neuropático, dolor de fracaso de la cirugía espinal lumbar, dolor pos-trauma físico (incluyendo dolor causado por una herida de bala, un accidente de tráfico, o una quemadura), dolor del tejido de cicatrización, dolor agudo de herpes Zoster, dolor de progreso de pancreatitis aguda (cáncer), o para la prevención, el tratamiento, o mejora de dolor neuropático u otro dolor causado por, o asociado con, fibromialgia, síndrome de dolor liofasial, osteoartritis, artritis reumatoide, ciática o radiculopatía lumbar, estenosis espinal, desorden de articulación temporo-mandibular, cólico renal, dismenorrea/endometriosis.

La espongósina se puede utilizar de acuerdo con la invención cuando el dolor es causado por o asociado con una enfermedad inflamatoria o inmune.

La espongósina se puede utilizar como un anti-hiperalgésico para la prevención, tratamiento, o mejora de la hiperalgesia causada como resultado de enfermedad inflamatoria, incluyendo dolor intestinal, dolor de espalda, dolor por cáncer, fibromialgia, dolor pos-operatorio, osteoartritis, y artritis reumatoide.

Otras enfermedades o condiciones en las cuales la hiperalgesia juega un papel destacado en la percepción del dolor, ya que se asocian con inflamación crónica incluyen otras condiciones artríticas tales como espondilitis reumatoide, artritis gotosa, o asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis, esclerosis múltiple, septicemia, choque séptico, choque endotóxico, choque por bacteria gram negativa, choque tóxico, choque hemorrágico, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, malaria cerebral, rechazo de trasplante de órgano, dolor secundario al cáncer, HIV, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcosis pulmonar, enfermedades de resorción de los huesos, lesión por reperfusión, rechazo del huésped v. injerto, esclerosis múltiple, miastenia gravis, rechazos a los aloinjertos, fiebre y mialgia debido a la infección, complicación relacionada con el SIDA (ARC), formación queloide, formación de tejido de cicatrizante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y piresis, síndrome de intestino irritable, osteoporosis, malaria cerebral, meningitis bacteriana, o efectos adversos del tratamiento de anfotericina B, tratamiento con interleucina-2, tratamiento con OKT3, o tratamiento con GM-CSF.

El dolor asociado con muchas de las anteriores enfermedades o condiciones es relativamente resistente a los NSAIDs y a los opiáceos.

Se apreciará que la espongósina se pueda administrar junto con un portador, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La dosificación apropiada de la espongósina variará con la edad, sexo, y peso del sujeto que se trata, y la ruta de administración.

Preferiblemente la espongósina se administra a una dosis que da lugar a concentraciones en plasma de un quinto a una milésima, preferiblemente un quinto a una centésima, de la concentración en plasma mínima de la espongósina

que da lugar a los efectos secundarios bradicardia, hipotensión o taquicardia en animales de la misma especie como la del sujeto al cual la dosis va a ser administrada.

Como alternativa, se prefiere que la espongósina se administra a una dosis que es un quinto a una quincuagésima, preferiblemente un quinto a una décima, de la mínima dosis de la espongósina que da lugar a los efectos secundarios bradicardia, hipotensión o taquicardia en animales de la misma especie como la del sujeto al cual la dosis va a ser administrada.

Preferiblemente la espongósina se administra a una dosis menor de 6 mg/kg, y preferiblemente menor de 0.01 mg/kg, más preferiblemente menor de 0.05 mg/kg, más preferiblemente menor de 0.1 mg/kg. Más preferiblemente la espongósina se administra a una dosis de 0.1 a 1 mg/kg, o 0.2 a 1 mg/kg.

De esta manera, las dosis preferidas para un sujeto humano de 70 kg son menos de 420 mg, preferiblemente menos de 0.7 mg, más preferiblemente menos de 3.5 mg, más preferiblemente menos de 7 mg. Más preferiblemente de 7 a 70 mg, o 14 a 70 mg.

La espongósina se puede administrar por medio de una ruta apropiada, preferiblemente vía oral, parenteral, sublingual, transdérmica, intratecal, o transmucosa.

Preferiblemente la espongósina se administra en una frecuencia de 2 o 3 veces por día.

También se ha encontrado que los efectos analgésicos aditivos se pueden obtener si la espongósina se administra con otro agente analgésico. De esta manera, la espongósina y el otro agente analgésico se pueden administrar para obtener un nivel deseado de efecto analgésico, cada uno en una dosis inferior que la que sería necesaria para lograr ese nivel, si cualquier agente fuera administrado solo. Debido a que una dosis inferior de cada agente se puede administrar, los efectos secundarios asociados con la administración de dosis más altas de los agentes se reducen. Como alternativa, un aumento del nivel del efecto analgésico se puede obtener por la administración de la espongósina y el otro agente analgésico a dosis más altas.

La dosificación preferida de la espongósina cuando se administra con otro agente analgésico es inferior que una dosificación preferida especificada anteriormente para la administración de la espongósina sola.

Se considera que un efecto analgésico aditivo se logra, si el otro agente analgésico no actúa de la misma manera que la espongósina. Otros agentes analgésicos apropiados que se pueden administrar con la espongósina incluyen agonistas y agonistas parciales del receptor opioide (tales como morfina, diamorfina, fentanil, buprenorfina, codeína, o derivados de estos), inhibidores de la ciclooxigenasa (tales como aspirina, paracetamol, ibuprofeno, diclofenaco, o derivados de estos), moduladores del canal de sodio o calcio (tales como lignocaina, o gabapentina), o Inhibidores Selectivos de la Reabsorción de la Serotonina (SSRI's) (tales como paxil).

El Ejemplo 4 abajo muestra que las propiedades anti-hiperalgésicas de la espongósina no se afectan por la co-administración del antagonista del receptor opioide naloxona, indicando que la espongósina no actúa vía un receptor opioide. El Ejemplo 5 abajo, demuestra que los efectos analgésicos aditivos de co-administración de la espongósina y la gabapentina. La gabapentina es eficaz contra el dolor neuropático. Se espera que otros agentes analgésicos, que se destinen a tratar el dolor neuropático puedan tener efectos analgésicos aditivos con la espongósina. Tales agentes incluyen topamax, pregabalina, ziconitida, y derivados cannabinoides.

Las modalidades de la invención se describen en los siguientes ejemplos con referencia a los dibujos anexos en los cuales:

Figura 1 muestra las acciones anti-hiperalgésicas de la espongósina (0.6 mg/kg p.o.) sobre la hiperalgesia inducida por los carragenanos. A: transcurso de tiempo (*p<0.05, **p<0.01 contra el vehículo (Sidak's), p>0.05 contra BL durante 5 hrs para la Espongósina e IND (Dunnett's)); B: dependencia de la dosis del efecto anti-hiperalgésico;

Figura 2 muestra las acciones anti-hiperalgésicas de la espongósina (0.6 mg/kg p.o.) en el modelo de lesión por constricción crónica de dolor neuropático (*p<0.05, **p<0.01 vs. vehículo (ANOVA Sidak's);

Figura 3 muestra el efecto de la espongósina (0.6 mg/kg p.o.) en A: presión sanguínea en ratas normales; B: frecuencia cardíaca;

Figura 4 muestra el efecto de la espongósina (0.6 mg/kg p.o.) en la presencia y ausencia de naloxona en el modelo de lesión por constricción crónica de dolor neuropático; y

Figura 5 muestra el efecto aditivo de la espongósina y la gabapentina en el modelo de lesión por constricción crónica de dolor neuropático.

Ejemplos**Ejemplo 1**

Figura 1: A. La espongosina (0.624 mg/kg p.o.) inhibe la hiperalgesia termal inducida (CITH) por los carragenanos (CGN) con la eficacia comparable a la indometacina (3 mg/kg, po). B. relación concentración-respuesta para la Espongosina a 3 hrs pos-dosificación. El carragenano (2%, 10 microlitros) se administró en la pata posterior derecha. Una fuente caliente se colocó cerca a las patas posteriores tratadas y sin tratar, y se muestra la diferencia en las latencias de retracción de la pata. La espongosina se administró al mismo tiempo que el carragenano.

Ejemplo 2

Figura 2: La espongosina (0.624 mg/kg p.o.) inhibe la hiperalgesia termal causada por lesión crónica por constricción del nervio ciático de la rata. Bajo anestesia del nervio ciático se mostró en la pata derecha, y cuatro ligamentos sueltos se ataron alrededor del paquete de nervios. Después de aproximadamente dos semanas las ratas desarrollaron hiperalgesia termal en la pata operada como se juzga por la diferencia en latencias de retracción de la pata de las patas derecha e izquierda. La administración de la espongosina redujo la hiperalgesia según se muestra por la reducción en la diferencia entre las latencias de retracción. La espongosina fue como, o más, eficaz que la carbamazepina (CBZ, 100 mg/kg s.c.)

Ejemplo 3

Figura 3: La espongosina (0.624 mg/kg p.o.) no tiene efecto significativo sobre la presión sanguínea o frecuencia cardíaca. Un dispositivo de radiotelemetría implantable se colocó en la cavidad abdominal de 6 ratas por grupo. El catéter de presión del dispositivo se insertó en la aorta abdominal y dos electrodos tunelizados bajo la piel en una posición II dirigida (lado izquierdo de la cavidad abdominal/hombro derecho). Las ratas individuales se colocaron en su jaula personal sobre un radiorreceptor (DSI) para la adquisición de datos. A: presión sanguínea, B; frecuencia cardíaca.

Ejemplo 4

Figura 4: La espongosina (1.2 mg/kg p.o.) inhibe la alodinia estática causada por lesión crónica por constricción del nervio ciático de la rata, ambos en la presencia y ausencia de la naloxona (1 mg/kg s.c.). Bajo anestesia el nervio ciático se mostró en la pata derecha, y cuatro ligamentos sueltos amarrados al rededor del paquete de nervios. Después de aproximadamente dos semanas las ratas desarrollaron alodinia estática en la pata operada como se juzga por la diferencia en umbrales de retracción de la pata de las patas derecha e izquierda. La administración de la espongosina redujo la hiperalgesia según se muestra por el aumento del umbral de retracción de la pata (PWT) en la presencia y ausencia de naloxona. Veh: vehículo.

Ejemplo 5

Figura 5: La espongosina y gabapentina inhiben la alodinia estática causada por la lesión crónica por constricción del nervio ciático de la rata. La espongosina y gabapentina se administraron (p.o.) en diferentes proporciones como se indica en el dibujo. La dosis total administrada se muestra en el eje horizontal, y el umbral de retracción de la pata (PWT) en el eje vertical. El efecto anti-hiperalgésico pronosticado (derivado de las curvas dosis-respuesta obtenidas con cada agente solo) si los efectos de los dos compuestos son aditivos se muestra (I). Los efectos observados se indican por (n). Es aparente que los efectos observados no son significativamente diferentes de aquellos pronosticados por la propiedad aditiva.

La espongosina es eficaz en la inhibición de la percepción del dolor en mamíferos que padecen de dolor neuropático e inflamatorio incluso cuando se administra a las dosis esperadas para suministrar concentraciones muy por debajo de aquellas conocidas para activar los receptores de la adenosina. En estas dosis se puede ver que ni los receptores A1 del corazón, ni los receptores A2A vasculares se estimulan suficientemente para causar un cambio en el estado cardiovascular de los animales.

La espongosina, por consiguiente se puede utilizar como un antihiperalgésico, el cual se puede administrar vía oral para el tratamiento de hiperalgesia causada como resultado de la neuropatía o enfermedad inflamatoria, incluyendo dolor intestinal, dolor de espalda, dolor por cáncer, fibromialgia, dolor por HIV, dolor de miembro fantasma, osteoartritis, artritis reumatoide, neuralgia pos-herpes, neuralgia trigeminal, polineuropatía, neuropatía diabética y dolor pos-operatorio.

Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citada por el aspirante es solamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento de la patente Europea. Aún cuando se ha tenido gran cuidado en recopilar las referencias, los errores u omisiones no se pueden excluir y la EPO desconoce toda responsabilidad a este respecto.

Literatura no-patente citada en la descripción

- **SAWYNOK.** *Eur J Pharmacol.*, 1998, vol. 347, 1-11 [0005]
- 5 • *Cryptotethia crypta*, 1945 [0007]
- **BERGMANN; FEENEY.** *J. Org. Chem.*, 1951, vol. 16, 981 [0007]
- *J. ORG. CHEM.*, 1956, vol. 21, 226 [0007]
- 10 • **BARTLETT** *et al. J. Med. Chem.*, 1981, vol. 24, 947-954 [0008]
- **DALY** *et al. Pharmacol.*, 1993, vol. 46, 91-100 [0009]
- 15 • **UEEDA** *et al. J Med Chem*, 1991, vol. 34, 1334-1339 [0009]

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Uso de la espongósina en la fabricación de un medicamento para la prevención, el tratamiento, o mejora del dolor.

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el dolor es la hiperalgesia.

3. Uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la hiperalgesia es el dolor neuropático.

4. Uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde el dolor es causado por o asociado con una enfermedad que causa daño a las neuronas sensoriales.

5. Uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente para la prevención, tratamiento, o mejora de dolor intestinal, dolor pancreático, dolor pélvico/perineal, dolor de espalda, dolor de espalda bajo, dolor de pecho, dolor cardíaco, dolor pélvico/PID, dolor de articulación (por ejemplo, asociado con tendinitis, bursitis, artritis aguda), dolor de cuello, dolor obstétrico (trabajo de parto u Operación Cesárea), dolor por cáncer, dolor del dolor de miembro fantasma, dolor pos-operatorio, dolor neuropático crónico, dolor de fracaso de la cirugía espinal lumbar, dolor después de trauma físico (incluyendo dolor causado por una herida de bala, un accidente de tráfico, o una quemadura), dolor del tejido de cicatrización, dolor agudo de herpes Zoster, dolor de progreso de pancreatitis aguda (cáncer), neuralgia pos-herpes, o neuralgia trigeminal, o para la prevención, el tratamiento, o mejora de dolor neuropático u otro dolor causado por, o asociado con la neuropatía diabética, polineuropatía, fibromialgia, síndrome de dolor liofasial, osteoartritis, artritis reumatoide, ciática o radiculopatía lumbar, estenosis espinal, desorden de articulación temporo-mandibular, cólico renal, dismenorrea/endometriosis.

6. Uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la hiperalgesia es un dolor inflamatorio.

7. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, o 6 en donde el dolor es causado por o asociado con una enfermedad inflamatoria o inmune.

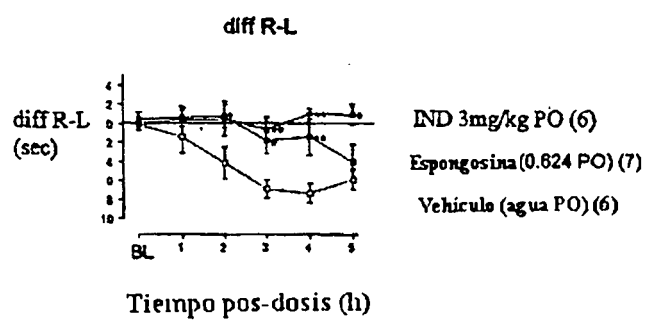
8. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 6, o 7 para la prevención, tratamiento, o mejora del dolor intestinal, dolor de espalda, dolor por cáncer, fibromialgia, dolor pos-operatorio, o para la prevención, tratamiento, o mejora del dolor inflamatorio u otro dolor causado por, o asociado con condiciones artríticas tales como osteoartritis, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, artritis gotosa, o asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis, esclerosis múltiple, septicemia, choque séptico, choque endotóxico, choque por bacteria gram-negativa, choque tóxico, choque hemorrágico, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, malaria cerebral, rechazo de trasplante de órgano, dolor secundario al cáncer, HIV, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcosis pulmonar, enfermedades de resorción de los huesos, lesión por reperfusión, rechazo del huésped v. injerto, esclerosis múltiple, miastenia gravis, rechazos a los aloinjertos, fiebre y mialgia debido a la infección, complicación relacionada con el SIDA (ARC), formación queloide, formación de tejido de cicatrizante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y piresis, síndrome de intestino irritable, osteoporosis, malaria cerebral, meningitis bacteriana, o efectos adversos del tratamiento con anfotericina B, tratamiento con interleucina-2, tratamiento con OKT3, o tratamiento con GM-CSF.

9. Uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde la espongósina se utiliza con otro agente analgésico.

10. Uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el otro agente analgésico es un agonista o agonista parcial del receptor opioide, un inhibidor de la ciclooxigenasa, un modulador del canal de sodio o calcio, un Inhibidor Selectivo de la Reabsorción de la Serotonina (SSRI), o un agente que trata el dolor neuropático.

Figura 1

A)



B)

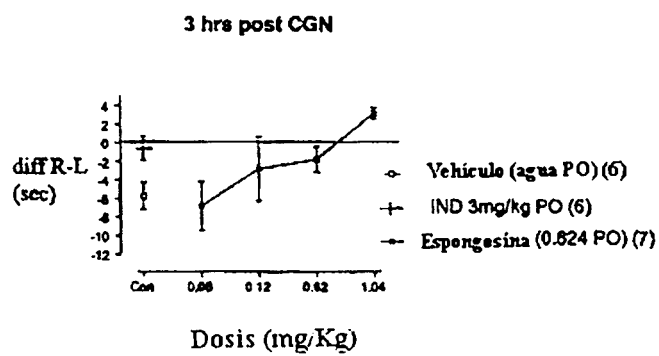


Figura 2

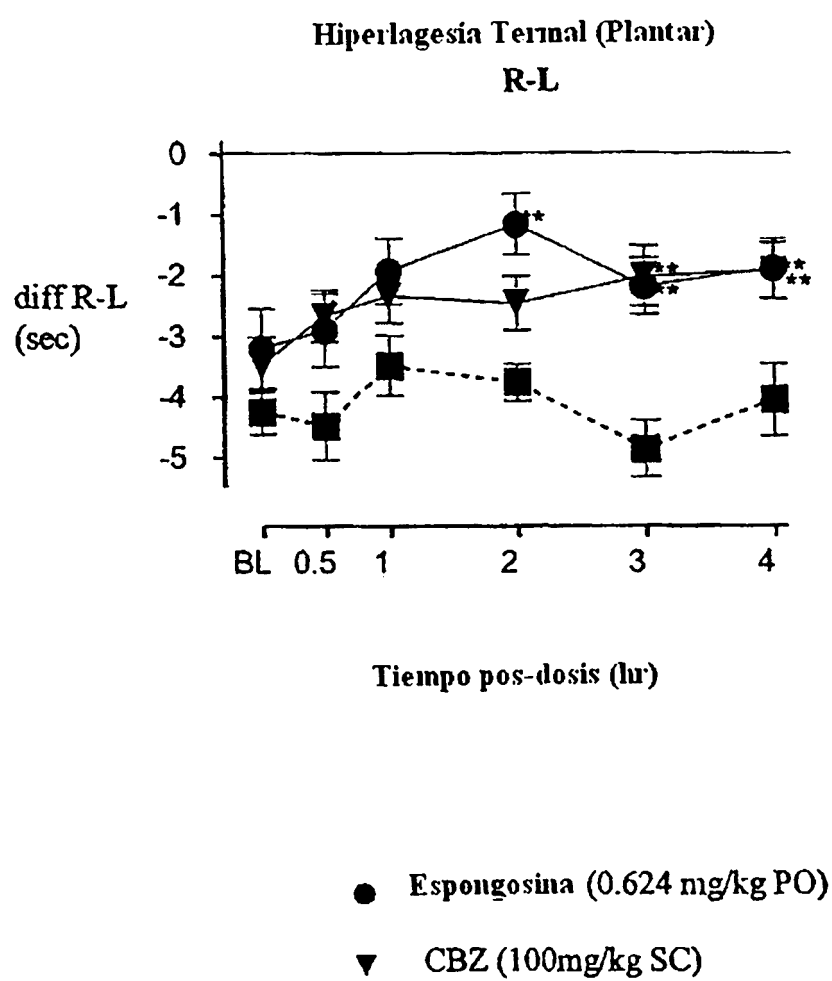
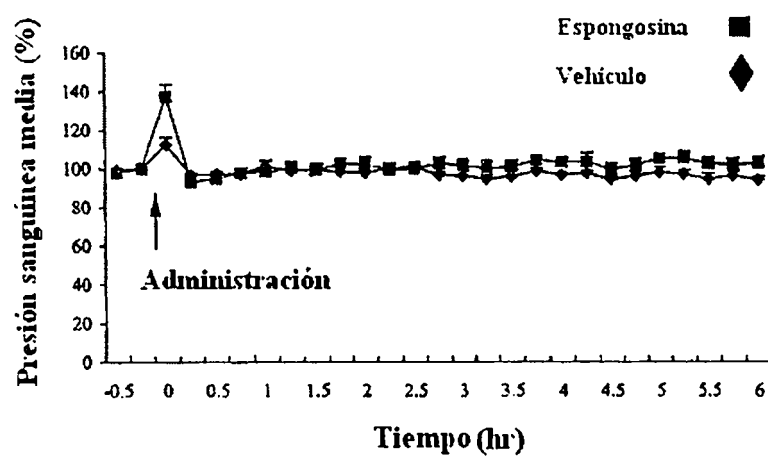


Figura 3

A)



B)

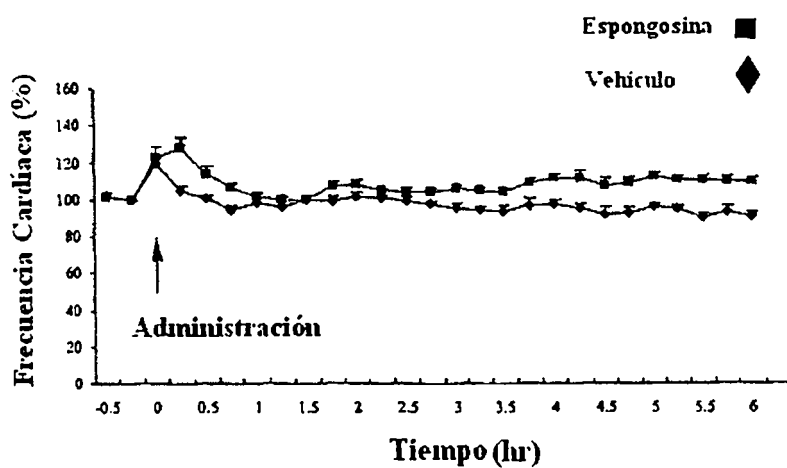
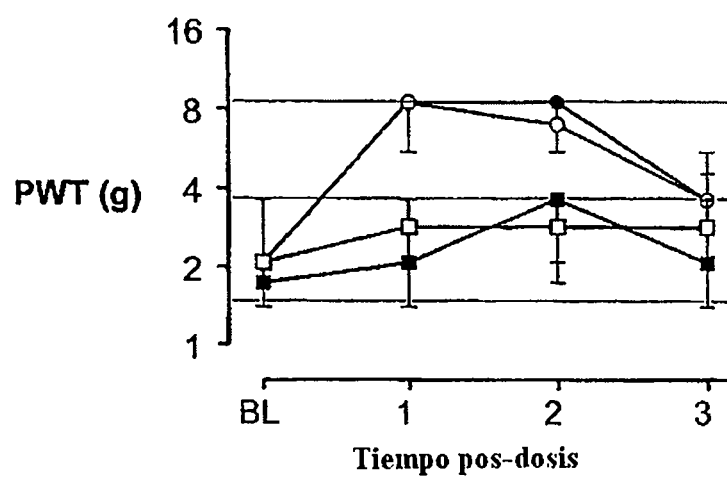


Figura 4



- Vehículo + Vehículo
- Vehículo + Espongósina (1.2 p.o.)
- Nalox (1 s.c.) + Vehículo
- Nalox (1 s.c.) + Espongósina (1.2 p.o.)

Figura 5

