

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 939 606**

51 Int. Cl.:

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

C07K 16/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.09.2014** **PCT/AU2014/050203**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.03.2015** **WO15027296**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.09.2014** **E 14840980 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2022** **EP 3041506**

54 Título: **Un método de tratamiento**

30 Prioridad:

02.09.2013 AU 2013903331

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

25.04.2023

73 Titular/es:

THE UNIVERSITY OF MELBOURNE (100.0%)
The University of Melbourne
Victoria 3010, AU

72 Inventor/es:

COOK, ANDREW;
HAMILTON, JOHN;
ACHUTHAN, ADRIAN y
LACEY, DEREK

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 939 606 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

Un método de tratamiento

5 Antecedentes

Campo técnico

10 La presente memoria descriptiva enseña un protocolo para el tratamiento del dolor inflamatorio que incluye una composición farmacéutica y su uso para mejorar la sensación de dolor.

Descripción de la técnica relacionada

15 Los detalles bibliográficos de las publicaciones a las que hace referencia el autor en esta memoria descriptiva se recopilan alfabéticamente al final de la descripción.

20 La referencia a cualquier técnica anterior en esta memoria descriptiva no es, y no debe tomarse como, un reconocimiento o cualquier forma de sugerencia de que esta técnica anterior forma parte del conocimiento general común en cualquier país.

El dolor es un estímulo debilitante. El término "dolor" cubre un espectro de estímulos que incluyen dolor neuropático, nociceptivo, fantasma, psicógeno, irruptivo, incidente y asimbólico e insensibilidad.

25 El dolor es una experiencia sensorial asociada con daño tisular real o potencial. El dolor de cualquier tipo es el motivo más frecuente de consulta médica en los Estados Unidos, lo que lleva a la mitad de todos los estadounidenses a buscar atención médica anualmente. Es un síntoma principal en muchas condiciones médicas, que interfiere significativamente con la calidad de vida y el funcionamiento general de una persona. El diagnóstico se basa en caracterizar el dolor de varias formas, según su duración, intensidad, tipo (sordo, quemante o punzante), fuente o ubicación en el cuerpo. El dolor agudo generalmente cesa sin tratamiento o responde a medidas simples como descansar o tomar un analgésico. Sin embargo, si persiste y se vuelve intratable, se convierte en dolor crónico, en el que el dolor ya no se considera un síntoma sino una enfermedad en sí misma.

35 De los diferentes tipos de dolor, el tratamiento del dolor nociceptivo y neuropático ha sido difícil. La estimulación de un nociceptor debido a un evento químico, térmico o mecánico que tiene el potencial de dañar el tejido corporal provoca dolor nociceptivo. El daño a un nervio del dolor en sí conduce al dolor neuropático.

40 Aunque existen numerosas terapias disponibles para el dolor inducido por los nociceptores, tal como el tratamiento con fármacos opioides y antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), estas terapias a menudo son insatisfactorias cuando se requiere la administración durante períodos de tiempo prolongados debido a la aparición de tolerancia y efectos secundarios adversos. Por ejemplo, los efectos secundarios comunes del tratamiento con opioides incluyen estreñimiento, náuseas, sedación, depresión respiratoria, mioclono, retención urinaria, confusión, alucinaciones y mareos. Además, la administración prolongada normalmente conduce a la tolerancia al fármaco, lo que da como resultado la necesidad de administrar mayores niveles de fármaco, lo que exacerba aún más los efectos secundarios de los fármacos.

45 Además, el tratamiento del dolor neuropático no ha tenido un éxito particular. Esto se debe a los distintos mecanismos fisiopatológicos y manifestaciones clínicas asociadas con el dolor neuropático en relación con el dolor causado por la estimulación de los nociceptores. Los agentes útiles en el tratamiento del dolor causado como resultado de la estimulación de los nociceptores tienen una eficacia reducida en el tratamiento del dolor neuropático. En particular, la eficacia de los opioides en el tratamiento del dolor neuropático disminuye en relación con su uso en el tratamiento del dolor provocado como resultado de la estimulación de los nociceptores. En particular, las curvas de respuesta a la dosis del fármaco para el tratamiento del dolor neuropático se desplazan a la derecha de las del tratamiento del dolor causado como resultado de la estimulación de los nociceptores o del dolor agudo.

55 Por consiguiente, existe la necesidad de desarrollar terapias seguras y eficaces para el tratamiento del dolor a corto y largo plazo.

Resumen

60 La presente memoria descriptiva enseña composiciones para uso en métodos de tratamiento, alivio, prevención, disminución o bien mejora de los síntomas asociados con el dolor inflamatorio, incluida la sensación de dolor en un sujeto. Por "síntomas" se entiende la percepción o sensación de o los efectos físicos del dolor. La referencia a "dolor" incluye dolor neuropático y dolor nociceptivo así como dolor asociado con condiciones de enfermedad tales como inflamación. El último tipo de dolor se denomina en el presente documento "dolor inflamatorio". La presente invención se refiere a composiciones para uso en el tratamiento del dolor inflamatorio.

En el presente documento se permite el uso de composiciones y métodos que comprenden un antagonista de la señalización de CCL17 solo o en combinación con otro compuesto analgésico en el tratamiento del dolor asociado con afecciones inflamatorias. El término "dolor inflamatorio" o un dolor asociado con inflamación pretende describir el subconjunto de dolor agudo y crónico que resulta de procesos inflamatorios, tal como pueden surgir en el caso de artritis, infecciones y neoplasia o hipertrofia relacionada con tumores. El dolor inflamatorio incluye el dolor asociado con la osteoartritis, la artritis reumatoide, la artropatía psoriásica, la artritis asociada con otras afecciones inflamatorias y autoinmunes, las afecciones degenerativas como la distensión de la espalda y el dolor de espalda mecánico o la enfermedad del disco, el dolor posoperatorio, el dolor causado por una lesión tal como un hematoma de tejidos blandos o ligamento torcido o hueso roto, absceso o celulitis, fibrositis o miositis, síndrome de Felty, síndrome de Sjogren, neuropatía periférica, biorritmo, juanetes, bursitis de la rodilla, enfermedad celíaca, síndrome de Cushing, costocondritis y síndrome de Teize, ojos secos, ganglionar, artritis idiopática juvenil (artritis reumatoide juvenil), escleritis, policondritis recurrente, pleuresía, enfermedad del tejido conectivo, abstinencia de esteroides, amiloidosis, uveítis, fenómeno de Raynaud, osteopenia, dolor crónico, enfermedad de Still, ganglios linfáticos inflamados, enfermedad de Lyme, gota, disfunción de la articulación sacroilíaca, dolor de rodilla, lupus y dolor de tobillo. En una realización, el dolor es dolor neuropático tal como, pero sin limitarse a, aspectos neuropáticos y nociceptivos del dolor osteoartítico.

Otros ejemplos de afecciones inflamatorias asociadas con el dolor incluyen, pero no se limitan a, enfermedades y trastornos inflamatorios que dan como resultado una respuesta de enrojecimiento, hinchazón, dolor y una sensación de calor en ciertas áreas que pretende proteger los tejidos afectados por lesión o enfermedad. Las enfermedades inflamatorias que incluyen un componente del dolor que puede aliviarse usando las composiciones y métodos de la presente invención incluyen, sin limitarse a, acné, angina, artritis, neumonía por aspiración, enfermedad, empiema, gastroenteritis, inflamación, gripe intestinal, NEC, enterocolitis necrotizante, enfermedad inflamatoria pélvica (PID), faringitis, pleuresía, garganta en carne viva, enrojecimiento, rubor, dolor de garganta, gripe estomacal e infecciones del tracto urinario, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.

Un antagonista de la señalización mediada por CCL17, ya sea solo o en combinación con un compuesto analgésico, se contempla en el presente documento para su uso en un método para inducir una respuesta analgésica al dolor inflamatorio en un sujeto que comprende la administración al sujeto de una cantidad de un antagonista de la señalización mediada por CCL17, ya sea solo o en combinación con un compuesto analgésico, cuya administración es eficaz para reducir el nivel o bien mejorar la sensación de dolor. En una realización, el antagonista de señalización de CCL17 es un anticuerpo o un derivado de unión a antígeno del mismo que se une a CCL17 o CCR4 y que reduce la señalización mediada por CCL17.

En el presente documento se habilita un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a CCL17 o CCR4 para su uso en un método para inducir una respuesta analgésica al dolor inflamatorio en un sujeto, comprendiendo el método la administración al sujeto de una cantidad de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a CCL17 o CCR4 que es eficaz para reducir el nivel o bien mejorar la sensación de dolor.

En el presente documento se describe un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a CCL17 o CCR4, y un compuesto analgésico para usar en un método para inducir una respuesta analgésica al dolor inflamatorio en un sujeto, comprendiendo el método la administración al sujeto de una cantidad de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a CCL17 o CCR4 y un compuesto analgésico que es eficaz para reducir el nivel o bien mejorar la sensación de dolor.

En una realización, la sinergia entre el antagonista de señalización de CCL17 y el compuesto analgésico da como resultado que se requiere administrar menos compuesto analgésico y, por lo tanto, menos efectos adversos a largo plazo.

El dolor es dolor inflamatorio, que puede incluir dolor neuropático o dolor nociceptivo. En una realización, el anticuerpo contra CCL17 o CCR4 se coadministra con un agente analgésico seleccionado de un NSAID, un esteroide que incluye un corticosteroide, una citoquina antiinflamatoria (por ejemplo, IL-10), un antagonista del canal de calcio de tipo N, un anticuerpo contra una citoquina inflamatoria (por ejemplo, un anticuerpo GM-CSF), un inhibidor de la excitación neuronal, un narcótico (por ejemplo, un opioide), un anticonvulsivo y un anestésico local.

En el presente documento se proporciona un antagonista de la señalización de CCL17 para su uso en un método para inducir una respuesta analgésica en un sujeto que padece dolor inflamatorio, comprendiendo el método la administración de un antagonista de la señalización de CCL17 de forma concurrente, separada o secuencial con un compuesto analgésico seleccionado de un NSAID, esteroide, citoquina antiinflamatoria, antagonista del canal de calcio de tipo N, un anticuerpo contra una citoquina inflamatoria, un inhibidor de la excitación neuronal, un narcótico, un anticonvulsivo y un anestésico local en una cantidad eficaz para inducir una respuesta analgésica. En una realización, el antagonista de señalización de CCL17 es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a CCL17 o su CCR4 y reduce la señalización mediada por CCL17.

También se proporciona un antagonista de señalización de CCL17 para su uso en la inducción de analgesia en respuesta al dolor inflamatorio en un sujeto en el que el antagonista de señalización de CCL17 está incluido en un sistema de administración. El sistema de administración puede, por ejemplo, tener la forma de una crema o una inyección. La "inyección" incluye inyectables de liberación lenta o controlada. El sistema de administración también puede ser una formulación de liberación sostenida o de liberación lenta, o una formulación a prueba de manipulaciones, o una formulación farmacéutica o recubierta sobre una cánula intraluminal, catéter u otro dispositivo mecánico diseñado para su uso en un procedimiento médico.

Los compuestos de acuerdo con los métodos enseñados en el presente documento pueden administrarse, entre otras cosas, por vía oral, transmucosa, rectal, incluido a través de un supositorio, por vía subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intragástrica, intranasal, transdérmica, transmucosa, incluyendo administración rectal, bucal (sublingual), transnasal o intestinal o inyectado en una articulación. Además se contemplan en el presente documento formulaciones de nanopartículas que incluyen nanocápsulas, nanopartículas, micropartículas, liposomas, nanoesferas, microesferas, partículas lipídicas y similares. Dichas formulaciones aumentan la eficacia y la biodisponibilidad del suministro y reducen el tiempo del efecto analgésico de los agentes para el tratamiento del dolor. Las nanopartículas generalmente comprenden formas de los agentes atrapados dentro de una estructura polimérica u otra matriz adecuada. Las formulaciones de nanopartículas son particularmente útiles para fármacos poco solubles en agua. Tales formulaciones también aumentan la biodisponibilidad. Un método de formulación es una molienda de perlas húmedas acoplada a una granulación para atomización.

En el presente documento se proporcionan composiciones para su uso en el tratamiento del dolor inflamatorio.

El antagonista de señalización de CCL17, tal como un anticuerpo específico de CCL17 o un anticuerpo específico de CCR4, se administra a una dosis de entre aproximadamente 50 µg a 2,000 mg, a intervalos de entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 50 horas y puede administrarse antes de, simultáneamente con o después de otro compuesto analgésico. Estas cantidades también se pueden representar en términos de Kg de peso corporal. Por lo tanto, las dosis incluyen de 0.5 µg/Kg de peso corporal a 20 mg/Kg de peso corporal.

En una realización, el sujeto es un mamífero que incluye un ser humano. El sujeto o un grupo de sujetos puede seleccionarse sobre la base del tipo de dolor experimentado. El "tipo" de dolor también puede determinarse subjetivamente basándose en los síntomas descritos por el sujeto. Por lo tanto, en el presente documento se contempla un protocolo terapéutico que comprende seleccionar un sujeto sobre la base de los síntomas de dolor y administrar al sujeto un antagonista de la señalización de CCL17. En una realización, el antagonista de señalización de CCL17 es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a CCL17 o CCR4 y reduce la señalización mediada por CCL17.

También se proporcionan en el presente documento protocolos de manejo del dolor que incluyen protocolos terapéuticos en el punto de atención para controlar el dolor o la sensación de dolor. Los protocolos incluyen evaluar a un sujeto para el tipo de dolor o la causa del dolor y proporcionar al sujeto un antagonista de la señalización de CCL17 solo o en combinación con otro compuesto analgésico. El dolor es un dolor inflamatorio que puede incluir dolor neuropático o dolor nociceptivo.

Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para usar en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

Breve descripción de las Figuras

La Figura 1 es una representación gráfica que muestra que el anticuerpo contra CCL17 (300 µg) administrado al mismo tiempo que GM-CSF (20 ng) por vía intraplantar (i.pl.) puede prevenir el desarrollo del dolor a las 4 horas. Los ratones recibieron mAb de control de isotipo GM-CSF+, mAb anti-CCL17 GM-CSF+ o solución salina i.pl. en una pata y solución salina en la pata contralateral. El dolor se identifica como una disminución en la relación de distribución de peso entre la pata inyectada con GM-CSF y la inyectada con solución salina, donde un porcentaje inferior a 95 indica desarrollo de dolor. $P < 0.0001$, anti-CCL17 frente a isotipo, 4 horas.

La Figura 2 es una representación gráfica que muestra que CCL17 (50 ng) administrado por vía intraplantar (i.pl.) induce dolor a las 6 horas ($p < 0.05$, CCL17 frente a solución salina). Los ratones recibieron CCL17 o solución salina i.pl. en una pata y solución salina en la pata contralateral. El dolor se identifica como una disminución en la relación de distribución de peso entre la pata inyectada con CCL17 y la pata inyectada con solución salina, donde un porcentaje inferior a 95 indica desarrollo de dolor.

Descripción detallada

A lo largo de esta memoria descriptiva, a menos que el contexto requiera lo contrario, la palabra "comprende" o variaciones tales como "comprenden", o "que comprende", se entenderá que implica la inclusión de un elemento o número entero o etapa del método o grupo de elementos establecidos o números enteros o etapas del método, pero

no la exclusión de ningún elemento o número entero o etapa del método o grupo de elementos o números enteros o etapas del método.

Como se usa en la memoria descriptiva del tema, las formas singulares "un", "uno, una" y "el, la" incluyen aspectos plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un antagonista de la señalización de CCL17" incluye un solo antagonista, así como dos o más antagonistas; la referencia a "un anticuerpo" incluye un único anticuerpo, así como dos o más anticuerpos; la referencia a "la divulgación" incluye aspectos únicos y múltiples enseñados por la divulgación; etcétera. Los aspectos enseñados y habilitados en el presente documento están abarcados por el término "invención". Todos estos aspectos están habilitados dentro del ámbito de la presente invención.

Términos como "cantidad efectiva", "cantidades efectivas para", "cantidad terapéuticamente efectiva" y "cantidad analgésica efectiva" de un agente como se usa en el presente documento significa una cantidad suficiente del agente (es decir, un antagonista de la señalización de CCL17) para proporcionar el efecto o resultado terapéutico o fisiológico deseado, que incluye el logro de la reducción del dolor tal como una sensación de analgesia. Efectos indeseables, por ejemplo, efectos secundarios, a veces se manifiestan junto con el efecto terapéutico deseado; por lo tanto, un profesional sopesa los beneficios potenciales frente a los riesgos potenciales al determinar cuál es una "cantidad efectiva" adecuada. La cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, edad y condición general del sujeto, modo de administración y similares. Por lo tanto, puede que no sea posible especificar una "cantidad efectiva" exacta. Sin embargo, una "cantidad efectiva" apropiada en cualquier caso individual puede ser determinada por un experto en la técnica usando solo experimentación de rutina o la experiencia del médico. Los métodos y composiciones descritos en este documento incluyen el protocolo terapéutico para lograr la analgesia del dolor.

Por portador, excipiente o diluyente "farmacéuticamente aceptable" se entiende un vehículo farmacéutico compuesto por un material que no es biológicamente indeseable o de otra forma, es decir, el material se puede administrar a un sujeto junto con el agente activo seleccionado sin causar ninguna o una reacción adversa sustancial. Los vehículos pueden incluir excipientes y otros aditivos tales como diluyentes, detergentes, agentes colorantes, agentes humectantes o emulsionantes, agentes reguladores del pH, conservantes y similares.

De manera similar, una sal, éster, amida, profármaco o derivado de un compuesto "farmacológicamente aceptable" es una sal, éster, amida, profármaco o derivado que no es biológicamente indeseable o de otro modo.

Los términos "tratar" y "tratamiento" tal como se usan en el presente documento se refieren a la reducción de la gravedad y/o la frecuencia del dolor asociado con una afección que se está tratando, la eliminación de los síntomas y/o la causa subyacente del dolor, la prevención de la aparición de dolor asociado con una afección y/o su causa subyacente y mejora o cura o mejora del dolor después de una afección. Por lo tanto, el tratamiento propuesto en este documento reduce el dolor, pero esto puede ser independiente de la afección que se esté tratando.

"Tratar" a un sujeto puede implicar tanto tratar la afección como reducir el dolor.

Un "sujeto" como se usa en el presente documento se refiere a un animal, incluido un mamífero tal como un ser humano que puede beneficiarse de las formulaciones farmacéuticas y los métodos descritos en el presente documento. No hay limitación sobre el tipo de sujeto que podría beneficiarse de las formulaciones y métodos farmacéuticos descritos en el presente documento. Un sujeto, independientemente de si es un animal humano o no humano, puede denominarse sujeto, individuo, paciente, animal, huésped o receptor. Los compuestos y métodos descritos en el presente documento tienen aplicaciones en medicina humana, medicina veterinaria así como en general, cría de animales domésticos o salvajes.

El término "mamífero" incluye humanos y primates no humanos tales como orangutanes, gorilas y titíes, así como ganado, animales de laboratorio, animales de compañía y animales salvajes cautivos. El sujeto también puede ser una especie aviar.

Los ejemplos de animales de laboratorio incluyen ratones, ratas, conejos, simios, cobayas y hámsters. Los conejos, roedores y simios proporcionan un sistema de prueba conveniente o un modelo animal. El ganado incluye ovejas, vacas, cerdos, cabras, caballos y burros.

En este documento se enseña el uso de la señalización mediada por CCL17 como objetivo para el tratamiento del dolor. La referencia a "señalización mediada por CCL17" incluye el direccionamiento de CCL17 o CCR4. "CCL17" significa quimiocina (motivo C-C)17 que también se conoce como quimiocina regulada por el timo y por activación. El receptor CCR4 es un receptor acoplado a proteína G. En el presente documento se propone que un antagonista de un CCL17 o su CCR4 incluya un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, o CCR4 soluble.

Se propone que un antagonista de la señalización de CCL17 sea útil en el tratamiento del dolor inflamatorio. Si se usa en combinación con otro compuesto analgésico, se requiere menos compuesto analgésico.

Los antagonistas útiles divulgados en este documento incluyen un inhibidor de CCL17, que puede ser un anticuerpo contra CCL17 o CCR4. En una realización, el inhibidor de CCL17 es un anticuerpo específico para CCL17 o CCR4 soluble.

En el presente documento se habilitan sustancias para usar en un método para inducir una respuesta analgésica al dolor inflamatorio en un sujeto. En este contexto, el término "sujeto" pretende incluir y abarcar tanto humanos como animales no humanos. Este aspecto también incluye, en una realización, la etapa de seleccionar un sujeto que tiene dolor para que sea el receptor del tratamiento. El proceso de selección incluye una evaluación de los síntomas de dolor o síntomas de una condición que probablemente provoque dolor.

El término "dolor" pretende describir el subconjunto de dolor agudo y crónico que resulta del dolor neuropático o dolor nociceptivo. La presente invención se refiere al tratamiento del dolor por estados inflamatorios.

Se debe entender que el término "dolor neuropático" significa dolor iniciado o causado por una lesión primaria o disfunción dentro del sistema nervioso. Los ejemplos de categorías de dolor neuropático que pueden tratarse mediante los métodos de la presente invención incluyen monorradiculopatías, neuralgia del trigémino, neuralgia posherpética, dolor de miembro fantasma, síndromes de dolor regional complejo, dolor de espalda, dolor neuropático asociado con el SIDA e infección con el virus de la inmunodeficiencia humana y las diversas neuropatías periféricas, que incluyen, pero no se limitan a, neuropatías inducidas por fármacos y diabéticas.

El dolor nociceptivo está causado por la activación de los nociceptores e incluye el dolor causado por cortes, magulladuras, fracturas óseas, lesiones por aplastamiento, quemaduras o traumatismo tisular.

En el presente documento se habilita un antagonista de la señalización de CCL17 solo o en combinación con otro compuesto analgésico para uso en el tratamiento del dolor asociado con afecciones inflamatorias. El término "dolor inflamatorio" o un dolor asociado con inflamación pretende describir el subconjunto de dolor agudo y crónico que resulta de procesos inflamatorios, como puede surgir en el caso de artritis, infecciones y neoplasia o hipertrofia relacionada con tumores. El dolor inflamatorio incluye el dolor asociado con la osteoartritis, la artritis reumatoide, la artropatía psoriásica, la artritis asociada con otras afecciones inflamatorias y autoinmunes, afecciones degenerativas como tensión en la espalda y dolor de espalda mecánico o enfermedad del disco, dolor posoperatorio, dolor por una lesión tal como un hematoma de tejidos blandos o ligamento torcido o hueso roto, absceso o celulitis, fibrositis o miositis, síndrome de Felty, síndrome de Sjogren, neuropatía periférica, biorritmo, juanetes, bursitis de la rodilla, enfermedad celíaca, síndrome de Cushing, costocondritis y síndrome de Teize, ojos secos, ganglionar, artritis idiopática juvenil (artritis reumatoide juvenil), escleritis, policondritis recurrente, pleuresía, enfermedad del tejido conectivo, abstinencia de esteroides, amiloidosis, uveítis, fenómeno de Raynaud, osteopenia, dolor crónico, enfermedad de Still, ganglios linfáticos inflamados, enfermedad de Lyme, gota, disfunción de la articulación sacroilíaca, dolor de rodilla, lupus y dolor de tobillo. En una realización, el dolor es dolor neuropático. En una realización, el dolor comprende aspectos neuropáticos y/o nociceptivos del dolor osteoartítico.

Otros ejemplos de afecciones inflamatorias incluyen, pero no se limitan a, enfermedades y trastornos inflamatorios que dan como resultado una respuesta de enrojecimiento, hinchazón, dolor y una sensación de calor en ciertas áreas que pretende proteger los tejidos afectados por lesiones o enfermedad. Las enfermedades inflamatorias que incluyen un componente del dolor que puede aliviarse usando las composiciones y métodos de la presente invención incluyen, sin limitarse a, acné, angina, artritis, neumonía por aspiración, enfermedad, empiema, gastroenteritis, inflamación, gripe intestinal, NEC, enterocolitis necrotizante, enfermedad inflamatoria pélvica (PID), faringitis, pleuresía, garganta en carne viva, enrojecimiento, rubor, dolor de garganta, gripe estomacal e infecciones del tracto urinario, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.

Los términos "analgesia" y "respuesta analgésica" pretenden describir un estado de sensibilidad reducida al dolor. En otro aspecto, la sensibilidad al dolor se elimina por completo, o sustancialmente por completo. Para evaluar el nivel de reducción de la sensibilidad al dolor asociado con la analgesia inducida por los métodos de acuerdo con la presente invención, es posible realizar pruebas tales como el cuestionario de dolor de forma abreviada de McGill y/o escalas analógicas visuales para la intensidad del dolor y/o escalas verbales para la intensidad del dolor y/o medición de la alodinia táctil utilizando cabellos de von Frey o un dispositivo similar. Estas pruebas son pruebas estándar dentro de la técnica y serían bien conocidas por los expertos. Por lo tanto, una reducción de la sensibilidad al dolor puede representarse subjetiva o cualitativamente como una reducción porcentual de al menos un 10 %, al menos un 20 %, al menos un 50 %, al menos un 70 % o al menos un 85 % o al menos un 95 % o superior incluyendo al menos 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 %.

En una realización, el antagonista de señalización de CCL17 es un anticuerpo específico para CCL17 o CCR4. Tal anticuerpo puede ser de cualquier tipo, tal como un anticuerpo murino (ratón o rata), quimérico, humanizado o humano. Un anticuerpo "humano" o fragmento de anticuerpo humano funcional se define en el presente documento como uno que no es quimérico (por ejemplo, no "humanizado") y que no proviene (total o parcialmente) de una especie no

humana. Un anticuerpo humano o un fragmento de anticuerpo funcional puede derivarse de un ser humano o puede ser un anticuerpo humano sintético. Un "anticuerpo humano sintético" se define en el presente documento como un anticuerpo que tiene una secuencia derivada, total o parcialmente, *in silico* de secuencias sintéticas que se basan en el análisis de secuencias de anticuerpos humanos conocidas. El diseño *in silico* de una secuencia de anticuerpo humano o fragmento de la misma puede lograrse, por ejemplo, analizando una base de datos de secuencias de anticuerpos humanos o fragmentos de anticuerpos e ideando una secuencia polipeptídica utilizando los datos obtenidos de la misma. Otro ejemplo de un anticuerpo humano o fragmento de anticuerpo funcional es uno que está codificado por un ácido nucleico aislado de una biblioteca de secuencias de anticuerpos de origen humano (es decir, una biblioteca basada en anticuerpos tomados de una fuente natural humana).

Un "anticuerpo humanizado" o un fragmento de anticuerpo humanizado funcional se define en el presente documento como uno que (i) se deriva de una fuente no humana (por ejemplo, un ratón transgénico que tiene un sistema inmunitario heterólogo), cuyo anticuerpo se basa en una secuencia de línea germinal humana; o (ii) quimérico, en el que el dominio variable se deriva de un origen no humano y el dominio constante se deriva de un origen humano o (iii) CDR injertado, en el que las CDR del dominio variable son de un origen no humano, mientras que uno o más marcos del dominio variable son de origen humano y el dominio constante (si lo hay) es de origen humano.

El término "anticuerpo quimérico" o fragmento de anticuerpo quimérico funcional se define en el presente documento como una molécula de anticuerpo que tiene regiones de anticuerpo constantes derivadas de, o correspondientes a, secuencias encontradas en una especie y regiones de anticuerpo variables derivadas de otra especie. En general, las regiones de anticuerpos constantes se derivan de, o corresponden a, secuencias encontradas en humanos, por ejemplo, en la línea germinal humana o células somáticas, y las regiones variables del anticuerpo (por ejemplo, regiones VH, VL, CDR o FR) se derivan de secuencias que se encuentran en un animal no humano, por ejemplo, un ratón, una rata, un conejo o un hámster.

Como se usa en el presente documento, un anticuerpo "se une específicamente a", "específicamente se une a", es "específico contra/para" o "reconoce específicamente" un antígeno (en el presente documento, CCL17 o CCR4) si dicho anticuerpo es capaz de discriminar entre dicho antígeno y uno o más antígenos de referencia, ya que la especificidad de unión no es una propiedad absoluta, sino relativa. En su forma más general (y cuando no se menciona una referencia definida), "unión específica" se refiere a la capacidad del anticuerpo para discriminar entre el antígeno de interés (es decir, CCL17 o CCR4) y un antígeno no relacionado, según se determina, por ejemplo, de acuerdo con uno de los siguientes métodos. Dichos métodos comprenden, pero no se limitan a, pruebas de transferencias Western, ELISA, RIA, ECL e IRMA y escaneos de péptidos. Por ejemplo, se puede realizar un ensayo ELISA estándar. La puntuación puede llevarse a cabo mediante el desarrollo de color estándar (por ejemplo, anticuerpo secundario con peróxido de rábano picante y tetrametilbencidina con peróxido de hidrógeno). La reacción en ciertos pocillos se puntúa por la densidad óptica, por ejemplo, a 450 nm. El entorno típico (=reacción negativa) puede ser 0.1 OD; la reacción positiva típica puede ser 1 OD. Esto significa que la diferencia positiva/negativa puede ser más de 10 veces. Típicamente, la determinación de la especificidad de unión se realiza utilizando no un solo antígeno de referencia, sino un conjunto de aproximadamente tres a cinco antígenos no relacionados, tales como leche en polvo, BSA, transferrina o similares. Además, la "unión específica" puede relacionarse con la capacidad de un anticuerpo para discriminar entre diferentes partes de su antígeno diana, por ejemplo, diferentes dominios o regiones de CCL17 o CCR4 o entre uno o más residuos de aminoácidos clave o tramos de residuos de aminoácidos de CCL17 o CCR4.

Además, como se usa en el presente documento, una "inmunoglobulina" (Ig) se define en el presente documento como una proteína que pertenece a la clase IgG, IgM, IgE, IgA o IgD (o cualquier subclase de las mismas), e incluye todos los anticuerpos y fragmentos funcionales de los mismos. Un "fragmento funcional" de un anticuerpo/inmunoglobulina se define como un fragmento de un anticuerpo/inmunoglobulina (por ejemplo, una región variable de una IgG) que retiene la región de unión a antígeno. Una "región de unión a antígeno" o "fragmento de unión a antígeno" de un anticuerpo normalmente se encuentra en una o más regiones hipervariables de un anticuerpo, es decir, las regiones CDR-1, CDR-2 y/o CDR-3; sin embargo, las regiones "marco" variables también pueden desempeñar un papel importante en la unión al antígeno, por ejemplo, proporcionando un andamiaje para las CDR. Una clase de inmunoglobulinas para uso en la presente invención es IgG. Los "fragmentos funcionales" incluyen el dominio de un fragmento F(ab')₂, un fragmento Fab, scFv o construcciones que comprenden dominios variables de inmunoglobulina individuales o polipéptidos de anticuerpos de dominio individual, por ejemplo, dominios variables de cadena pesada individuales o dominios variables de cadena ligera individuales. El F(ab')₂ o Fab puede modificarse para minimizar o eliminar por completo las interacciones intermoleculares de disulfuro que se producen entre los dominios C_{H1} y C_L. Se propone que estos fragmentos se unan a CCL17 o CCR4.

Un anticuerpo descrito en el presente documento puede derivarse de una biblioteca de anticuerpos recombinantes que se basa en secuencias de aminoácidos que se han diseñado *in silico* y codificado por ácidos nucleicos que se crean sintéticamente. El diseño *in silico* de una secuencia de anticuerpo se logra, por ejemplo, analizando una base de datos de secuencias humanas e ideando una secuencia polipeptídica utilizando los datos obtenidos de la misma. Los métodos para diseñar y obtener secuencias creadas *in silico* se describen, por ejemplo, en Knappik et al. (2000) J. Mol. Biol. 296: 57; Krebs et al., (2001) J. Immunol. Methods. 254: 67, Rothe et al. (2008) J. Mol. Biol. 376: 1182 y la Patente de Estados Unidos n.º 6,300,064 concedida a Knappik et al., (2000) citado anteriormente.

En consecuencia, un antagonista de la señalización de CCL17 contemplado en el presente documento para su uso en un método para inducir una respuesta analgésica al dolor inflamatorio en un sujeto, comprendiendo el método la administración al sujeto de una cantidad de un antagonista de la señalización de CCL17, o una sal, derivado, homólogo o análogo del mismo, farmacéuticamente aceptable eficaz para reducir el nivel o bien mejorar la sensación de dolor.

En otra realización, se proporciona un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a CCL17 o CCR4 para su uso en un método para inducir una respuesta analgésica al dolor inflamatorio, comprendiendo el método la administración al sujeto de una cantidad de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a CCL17 o CCR4, eficaz para reducir el nivel o bien mejorar la sensación de dolor. En otra realización más, se proporciona CCR4 soluble o un fragmento de unión a CCL17 del mismo para su uso en un método para inducir una respuesta analgésica al dolor inflamatorio, comprendiendo el método la administración al sujeto de una cantidad de CCR4 soluble o un fragmento de unión a CCL17 del mismo que se une a CCL17, eficaz para reducir el nivel o bien mejorar la sensación de dolor.

El antagonista de señalización de CCL17 se puede administrar solo o en combinación con uno o más de un NSAID, un esteroide (incluido un corticosteroide), una citoquina antiinflamatoria (por ejemplo, IL-10), un antagonista del canal de calcio de tipo N, un anticuerpo contra una citoquina inflamatoria (por ejemplo, un anticuerpo GM-CSF), un inhibidor de la excitación neuronal, un narcótico (por ejemplo, un opioide), un anticonvulsivo o un anestésico local.

En el presente documento se habilita un antagonista de la señalización de CCL17 para su uso en un método para inducir una respuesta analgésica al dolor inflamatorio en un sujeto, comprendiendo el método la administración al sujeto de una cantidad de un antagonista de la señalización de CCL17 en combinación con uno o más de un NSAID, esteroide, citoquina antiinflamatoria (por ejemplo, IL-10), antagonista del canal de calcio de tipo N, un anticuerpo contra una citoquina inflamatoria, un inhibidor de excitación neuronal, un narcótico, un anticonvulsivo o un anestésico local eficaz para reducir el nivel de, o bien mejorar, la sensación de dolor.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un anticuerpo específico de CCL17 o un anticuerpo específico de CCR4 o un fragmento de unión a antígeno del mismo para usar en un método para inducir una respuesta analgésica al dolor inflamatorio en un sujeto, comprendiendo el método la administración al sujeto una cantidad de un anticuerpo específico de CCL17 o un anticuerpo específico de CCR4 o un fragmento de unión a antígeno del mismo en combinación con uno o más de un NSAID, esteroide, citoquina antiinflamatoria, un antagonista del canal de calcio de tipo N, un anticuerpo contra una citoquina inflamatoria, un inhibidor de la excitación neuronal, un narcótico, un anticonvulsivo o un anestésico local eficaz para reducir el nivel o bien mejorar la sensación de dolor. Otro aspecto más contempla CCR4 soluble o un fragmento del mismo que se une a CCL17 para su uso en un método para inducir una respuesta analgésica al dolor inflamatorio en un sujeto, comprendiendo el método la administración al sujeto de una cantidad de CCR4 soluble o un fragmento del mismo que se une a CCL17 en combinación con uno o más de un NSAID, esteroide, citoquina antiinflamatoria, un antagonista del canal de calcio de tipo N, un anticuerpo contra una citoquina inflamatoria, un inhibidor de la excitación neuronal, un narcótico, un anticonvulsivo o un anestésico local eficaz para reducir la nivel de o bien mejorar la sensación de dolor.

Aún otro aspecto contempla la terapia de combinación en el tratamiento del dolor inflamatorio en el que el tratamiento de la enfermedad, afección o patología se lleva a cabo en asociación con el tratamiento del dolor usando un antagonista de la señalización de CCL17 tal como un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a CCL17 o CCR4 y reduce la señalización mediada por CCL17.

Otro aspecto más contempla la terapia de combinación en el tratamiento del dolor inflamatorio en el que el tratamiento de la enfermedad, afección o patología se lleva a cabo en asociación con el tratamiento del dolor utilizando un anticuerpo específico de CCL17 o un anticuerpo específico de CCR4 o un fragmento de unión a antígeno del mismo o CCR4 soluble o un fragmento de unión a CCL17 del mismo y un NSAID, esteroide, citoquina antiinflamatoria, un antagonista del canal de calcio de tipo N, un anticuerpo contra una citoquina inflamatoria, un inhibidor de la excitación neuronal, un narcótico, un anticonvulsivo o un anestésico local.

Otro aspecto se dirige a un antagonista de la señalización de CCL17 para su uso en un método para inducir una respuesta analgésica al dolor inflamatorio en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad de un antagonista de la señalización de CCL17 y un anestésico local tal como lignocaína, bupivacaína, ropivacaína y procaína tetracaína o una de sus sales, derivados, homólogos o análogos farmacéuticamente aceptables para reducir el nivel o bien mejorar la sensación de dolor.

Otro aspecto más está dirigido a un anticuerpo específico de CCL17 o un anticuerpo específico de CCR4 o un fragmento de unión a antígeno del mismo o CCR4 soluble o un fragmento de unión a CCL17 del mismo para usar en un método para inducir una respuesta analgésica al dolor inflamatorio en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad de un anticuerpo específico de CCL17 o un anticuerpo específico de CCR4 o un fragmento de unión a antígeno del mismo o CCR4 soluble o un fragmento de unión a CCL17 del mismo y un anestésico local tal como lignocaína, bupivacaína, ropivacaína y procaína tetracaína o una de sus sales, derivados, homólogos o análogos farmacéuticamente aceptables para reducir el nivel o bien mejorar la sensación de dolor.

- Los NSAID incluyen, sin limitarse a, NSAID, tales como acetaminofén (Tylenol, Datril, etc.), aspirina, ibuprofeno (Motrin, Advil, Rufen, otros), salicilato de magnesio y colina (Triasate), salicilato de colina (Antropan), diclofenaco (Voltarén, Cataflam), diflunisal (Dolobid), etodolac (Lodine), fenoprofeno cálcico (Nalfon), flurbiprofeno (Ansaid), indometacina (Indocin, Indometh, otros), ketoprofeno (Orudis, Oruvail), ketorolaco trometamina (Toradol), salicilato de magnesio (Doan's, Magan, Mobidin, otros), meclofenamato sódico (Meclomen), ácido mefenámico (Relafan), oxaprozin (Daypro), piroxicam (Feldene), salicilato de sodio, sulindac (Clinoril), tolmetin (Tolectin), meloxicam, nabumetona, naproxeno, lornoxicam, nimesulida, indoprofeno, remifenzona, salsalato, ácido tiaprofénico, flosulida y similares.
- Compuestos que inhiben la función de excitación neuronal reduciendo, disminuyendo o bloqueando las señales de dolor que se transmiten al cerebro. El término "inhibe" incluye "disminuye". En el presente documento, estos compuestos se denominan aquí, entre otros, "bloqueadores de la excitación neuronal", "bloqueadores de la excitación", "inhibidor de la excitación neuronal" y "antagonistas de la excitación neuronal". Dichos compuestos incluyen, sin limitación, flupirtina o una de sus sales, derivados, homólogos o análogos farmacéuticamente aceptables; retigabina o una de sus sales, derivados, homólogos o análogos farmacéuticamente aceptables; compuestos que provocan la apertura de los canales de potasio neuronales; bloqueadores de los canales de sodio; un modulador de los receptores de CB2; un modulador de los receptores de TRPV1; un anestésico local; opioides; neuroesteroides; antagonistas de los adrenoceptores alfa 2; NSAID; antagonistas de NMDA y antagonistas del canal de calcio. En una realización, el antagonista de señalización de CCL17 y, opcionalmente, otro compuesto analgésico se administra en cantidades eficaces para reducir los síntomas del dolor inflamatorio. Dichas cantidades efectivas incluyen cantidades efectivas sinérgicas. Además, un sujeto también puede seleccionarse específicamente sobre la base del tipo de dolor y, por lo tanto, una etapa de selección para un paciente o sujeto particular también forma un aspecto habilitado en el presente documento.
- La referencia a un "narcótico" incluye un opioide. Un opioide incluye cualquier compuesto que sea fisiológicamente aceptable en los sistemas animales y sea un agonista total o al menos parcial de un receptor opioide. Los compuestos opioides son bien conocidos e incluyen compuestos de origen natural derivados del opio tales como codeína, morfina y papaverina, así como derivados de dichos compuestos que generalmente tienen una similitud estructural, así como otros compuestos estructuralmente no relacionados que agonizan un receptor opioide presente en un sistema de mamífero. Los ejemplos específicos de compuestos opioides contemplados por la presente invención incluyen: fentanilo, oxycodona, codeína, dihidrocodeína, acetato de enol dihidrocodeinona, morfina, dorsomorfina, apomorfina, diamorfina, petidina, metadona, dextropropoxifeno, pentazocina, dextromoramida, oximorfona, hidromorfona, dihidromorfina, noscapina, nalbuphina papaverina, papaveretum, alfentanilo, buprenorfina y tramadol y sus sales, derivados, homólogos o análogos farmacéuticamente aceptables.
- La frase "sal, derivado, homólogos o análogos farmacéuticamente aceptables" pretende transmitir que cualquier tautómero, sal, profármaco, hidrato, solvato, metabolito u otro compuesto farmacéuticamente aceptable que, tras la administración al sujeto, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) el compuesto en cuestión o un compuesto, metabolito o residuo del mismo fisiológicamente (por ejemplo, analgésicamente) activo. Un ejemplo de un derivado adecuado es un éster formado a partir de la reacción de un grupo OH o SH con un ácido carboxílico adecuado, por ejemplo alquil C₁₋₃-CO₂H, y HO₂C-(CH₂)_n-CO₂H (en el que n es 1-10 como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, pero particularmente 1-4), y CO₂H-CH₂ fenilo.
- Por lo tanto, los compuestos activos pueden estar en forma cristalina, ya sea como compuestos libres o como solvatos (por ejemplo, hidratos). Los métodos de solvatación son generalmente conocidos en la técnica.
- Las sales de los compuestos activos utilizados en este documento son generalmente farmacéuticamente aceptables, pero se apreciará que las sales no farmacéuticamente aceptables también entran dentro del alcance de la presente invención, ya que son útiles como productos intermedios en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de cationes farmacéuticamente aceptables tales como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, amonio y alquilamonio; sales de adición de ácidos de ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables tales como los ácidos clorhídrico, ortofosfórico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, carbónico, bórico, sulfámico y bromhídrico; o sales de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables tales como acético, propiónico, butírico, tartárico, maleico, hidroximaleico, fumárico, cítrico, láctico, mucico, glucónico, benzoico, succínico, oxálico, fenilacético, metanosulfónico, trihalometanosulfónico, toluenosulfónico, bencenosulfónico, salicílico, sulfanílico, aspártico, glutámico, edético, esteárico, palmítico, oleico, láurico, pantoténico, tánico, ascórbico y valérico.
- El término "profármaco" se usa en el presente documento en su sentido más amplio para incluir aquellos compuestos que se pueden convertir *in vivo* en el compuesto de interés (por ejemplo, mediante escisión enzimática o hidrolítica). Los ejemplos de los mismos incluyen ésteres, tales como acetatos de grupos hidroxilo o tio, así como fosfatos y sulfonatos. Los procesos para acilar grupos hidroxilo o tio son conocidos en la técnica, por ejemplo, haciendo reaccionar un alcohol (grupo hidroxilo) o un grupo tio con un ácido carboxílico. Otros ejemplos de profármacos adecuados se describen en Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier 1985.

Los compuestos usados en el presente documento pueden ser eléctricamente neutros o pueden tomar la forma de policationes, que tienen aniones asociados para la neutralidad eléctrica. Los aniones asociados adecuados incluyen sulfato, tartrato, citrato, cloruro, nitrato, nitrito, fosfato, perclorato, halosulfonato o trihalometilsulfonato.

Los agentes activos pueden administrarse para terapia por cualquier vía adecuada. Se entenderá que los agentes activos se administran en una realización a través de una ruta que no da como resultado efectos secundarios limitantes de la dosis. Las vías de administración adecuadas pueden incluir oral, rectal, nasal, inhalación de aerosoles o material particulado, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, vaginal, intravesical y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraesternal, intraarticular, inyecciones en la articulación e intradérmica). En una realización, la administración del agente activo se realiza por una vía que da como resultado la primera presentación del compuesto en el estómago del sujeto. En esta realización, los agentes activos se administran generalmente por vía oral. En otra realización, los agentes activos se administran por vía transdérmica. Sin embargo, se apreciará que la ruta puede variar con la condición y edad del sujeto, la naturaleza del dolor que se está tratando, su ubicación dentro del sujeto y el juicio del médico o veterinario. También se entenderá que los agentes activos individuales pueden administrarse por la misma o por diferentes vías distintas. Los agentes activos individuales pueden administrarse por separado o juntos directamente en una articulación afectada por un proceso inflamatorio doloroso.

Como se usa en el presente documento, una "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de agente activo que proporciona la actividad analgésica deseada cuando se administra de acuerdo con un régimen de dosificación adecuado. La cantidad de agente activo es generalmente una cantidad que proporciona la actividad analgésica deseada. En un aspecto, esto ocurre sin causar una sedación manifiesta o efectos secundarios limitantes de la dosis o tolerancia al fármaco. La dosificación puede ocurrir a intervalos de varios minutos, horas, días, semanas o meses. Las cantidades y regímenes de dosificación adecuados pueden ser determinados por el médico o veterinario tratante. Por ejemplo, un anticuerpo CCL17 o un anticuerpo CCR4 puede administrarse en cantidades de aproximadamente 50 µg a aproximadamente 2,000 mg, incluidos 100 µg, 200 µg, 300 µg, 500 µg, 800 µg, 1,000 µg, 10 mg, 20 mg, 50 mg, 100 mg, 500 mg, 1,000 mg, 1,500 mg y 2,000 mg o una cantidad intermedia. Alternativamente, el anticuerpo puede administrarse a una velocidad de entre aproximadamente 0.5 µg y aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal cada aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 50 horas, tal como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 horas en cantidades de 0.5 µg, 1 µg, 10 µg, 100 µg, 1 mg, 10 mg o 20 mg/kg de peso corporal. Los tiempos útiles incluyen desde aproximadamente 6 horas hasta aproximadamente 24 horas, tal como 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24. Los tiempos útiles están entre aproximadamente 12 y aproximadamente 24 horas, tal como 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 horas. La dosificación del antagonista de señalización de CCL17 puede ser determinada por el médico tratante de acuerdo con las tasas de dosificación en la práctica. Las cantidades de administración pueden variar si la administración se realiza con mayor o menor frecuencia, tal como por infusión continua, por dosis regular cada pocos minutos (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 minutos) o por administración cada 5, 10, 20, 30 o 40 minutos (por ejemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 o 40 minutos) o cada 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 horas o hasta 50 horas tal como, por ejemplo, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 o 50 horas. En muchos casos, la administración se lleva a cabo simplemente sobre la base de cuándo el paciente requiere alivio del dolor.

Otro aspecto también proporciona una composición que comprende un antagonista de la señalización de CCL17 tal como un anticuerpo específico de CCL17 o un anticuerpo específico de CCR4 o un fragmento de unión a antígeno del mismo o CCR4 soluble o un fragmento de unión de CCL17 del mismo junto con uno o más fármacos aditivos aceptables y opcionalmente otros medicamentos; para su uso en el tratamiento del dolor inflamatorio en un sujeto. Los aditivos farmacéuticamente aceptables pueden estar en forma de vehículos, diluyentes, adyuvantes y/o excipientes e incluyen todos los disolventes convencionales, agentes de dispersión, rellenos, vehículos sólidos, agentes de revestimiento, agentes antifúngicos o antibacterianos, agentes de penetración dérmica, tensioactivos, isotónicos y agentes de absorción y matrices de liberación lenta o controlada. Los agentes activos pueden presentarse en forma de un kit de componentes adaptados para permitir la administración concurrente, separada o secuencial de los agentes activos. Cada vehículo, diluyente, adyuvante y/o excipiente debe ser "farmacéuticamente aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la composición y fisiológicamente tolerado por el sujeto. Las composiciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Dichos métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el vehículo, que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con vehículos líquidos, diluyentes, adyuvantes y/o excipientes o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto.

Las composiciones para el uso de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, bolsitas o comprimidos, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como polvo o gránulos; como solución o suspensión en una fase acuosa o líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite. El principio activo también puede presentarse en forma de bolo, electuario o pasta.

Una tableta se puede hacer por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de flujo libre, tal como un polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con un aglutinante (por ejemplo, diluyente inerte, desintegrante conservante, glicolato de almidón sódico, povidona entrecruzada, carboximetilcelulosa sódica entrecruzada) tensoactivo o agente dispersante. Las tabletas moldeadas pueden fabricarse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Las tabletas se pueden recubrir o ranurar opcionalmente y se pueden formular para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo en ellos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado. Las tabletas se pueden proporcionar opcionalmente con un revestimiento entérico, para permitir la liberación en partes del intestino distintas del estómago.

Las composiciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles isotónicas acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la composición sea isotónica con la sangre del sujeto previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones se pueden presentar en envases sellados de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales, y se pueden almacenar en un estado secado por congelación (liofilizado) que solo requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones extemporáneas para inyección pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles del tipo descrito anteriormente. Cuando se reconstituyen, estos pueden estar en forma de solución acuosa, disueltos en agua, solución salina isotónica o una solución salina balanceada. Además, cuando se reconstituye, el producto podría ser una suspensión en la que el compuesto o compuestos se dispersan en el medio líquido mediante combinación con liposomas o una emulsión de lípidos como la soja.

Las composiciones adecuadas para la administración tópica en la piel, es decir, la administración transdérmica, pueden comprender los agentes activos disueltos o suspendidos en cualquier vehículo o base adecuada y pueden estar en forma de lociones, geles, cremas, pastas, ungüentos y similares. Los vehículos adecuados pueden incluir aceite mineral, propilenglicol, ceras, polioxietileno y alcoholes de cadena larga. También pueden usarse dispositivos transdérmicos, tales como parches, y pueden comprender una membrana microporosa hecha de un material adecuado, tal como nitrato/acetato de celulosa, propileno y policarbonatos. Los parches también pueden contener adhesivos para la piel y materiales de respaldo adecuados.

Los compuestos activos descritos en el presente documento también se pueden presentar como implantes, que pueden comprender un dispositivo polimérico portador de fármacos en el que el polímero es biocompatible y no tóxico. Los polímeros adecuados pueden incluir hidrogeles, siliconas, polietilenos y polímeros biodegradables.

El antagonista de señalización de CCL17 se puede administrar en una forma de liberación sostenida (es decir, controlada) o lenta. Una preparación de liberación sostenida es aquella en la que el ingrediente activo se libera lentamente dentro del cuerpo del sujeto una vez administrado y mantiene la concentración de fármaco deseada durante un período de tiempo mínimo. La preparación de formulaciones de liberación sostenida es bien conocida por los expertos en la técnica. Las formas de dosificación pueden incluir formas orales, implantes y formas transdérmicas, inyecciones en las articulaciones, inyectables de liberación sostenida o lenta. Para la administración de liberación lenta, los ingredientes activos pueden suspenderse como partículas de liberación lenta o dentro de liposomas, por ejemplo.

Las composiciones del presente documento se pueden envasar para la venta con otros agentes activos o, alternativamente, los antagonistas de señalización de CCL17 se pueden formular con otro compuesto analgésico tal como un NSAID, un esteroide, una citoquina antiinflamatoria, un antagonista del canal de calcio de tipo N, un anticuerpo contra una citoquina inflamatoria, un inhibidor de la excitación neuronal, un narcótico, un anticonvulsivo o un anestésico local o una sal, derivado, homólogo o análogo farmacéutico del mismo. La composición puede venderse o proporcionarse con un conjunto de instrucciones en forma de protocolo terapéutico. Este protocolo también puede incluir, en una realización, un proceso de selección para el tipo de paciente o tipo de condición o tipo de dolor.

La presente divulgación contempla además formulaciones de nanopartículas que incluyen nanocápsulas, nanopartículas, micropartículas, liposomas, nanoesferas, microesferas, partículas lipídicas y similares. Dichas formulaciones aumentan la eficacia y la biodisponibilidad del suministro y reducen el tiempo del efecto analgésico de los agentes para el tratamiento del dolor. Las nanopartículas generalmente comprenden formas de los agentes atrapados dentro de una estructura polimérica u otra matriz adecuada. Las formulaciones de nanopartículas son particularmente útiles para fármacos poco solubles en agua. Tales formulaciones también aumentan la biodisponibilidad. Un método de formulación es una molienda de perlas húmedas acoplada a una granulación para atomización.

Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las composiciones de este documento pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica, teniendo en cuenta el tipo de composición en cuestión. Por ejemplo, los agentes adecuados para la administración oral pueden incluir agentes adicionales tales como aglutinantes, edulcorantes, espesantes, agentes aromatizantes, agentes disgregantes, agentes de revestimiento, conservantes, lubricantes y/o agentes retardadores de tiempo.

La formulación también puede contener vehículos, diluyentes y excipientes. Los detalles de vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables y métodos para preparar composiciones y formulaciones farmacéuticas se proporcionan en Remington's Pharmaceutical Sciences 18th Edition, 1990, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, EE. UU.

En una realización, los agentes activos también pueden presentarse para su uso en composiciones veterinarias. Estos pueden prepararse por cualquier medio adecuado conocido en la técnica. Los ejemplos de tales composiciones incluyen aquellas adaptadas para:

- (a) administración oral, por ejemplo, pociones farmacéuticas líquidas que incluyen soluciones o suspensiones acuosas y no acuosas, tabletas, bolos, polvos, gránulos, píldoras para mezclar con alimentos, pastas para aplicar en la lengua;
- (b) administración parenteral, por ejemplo, inyección subcutánea, intraarticular, intramuscular o intravenosa como solución o suspensión estéril o mediante administración intranasal; y
- (c) aplicación tópica, por ejemplo, cremas, pomadas, geles, lociones, etc

En otra realización, los agentes activos se administran por vía oral, preferiblemente en forma de tableta, cápsula, pastilla o líquido. La composición administrada puede incluir un tensioactivo y/o mejorador de la solubilidad. Un mejorador de la solubilidad adecuado es el aceite de ricino polietoxilado soluble en agua tal como Cremophor EL. Alternativamente, los agentes activos se formulan en una ciclodextrina.

También se proporcionan dispositivos mecánicos para la introducción a o en un cuerpo o cavidad corporal recubierta con una formulación de liberación sostenida o lenta de un antagonista de señalización de CCL17 para uso de acuerdo con la invención. Los ejemplos de dispositivos mecánicos incluyen cánulas intraluminales, catéteres, miembros artificiales, pernos, agujas, implantes intratecales y similares. La referencia a un "implante intratecal" incluye la referencia a un hilo cilíndrico o dispositivo que comprende una membrana semipermeable que permite el paso o el paso parcial de moléculas pequeñas (tal como el ingreso de nutrientes y fármacos y la salida de productos metabólicos celulares). El implante también puede contener células genéticamente modificadas o cultivadas (incluyendo células madre) que secretan citoquinas útiles y otros metabolitos. El implante puede estar diseñado para liberar moléculas (o incorporar subproductos celulares) durante días, semanas, meses o incluso años.

Las cánulas intraluminales, por ejemplo, normalmente tienen un lumen, superficies interior y exterior, y aberturas que se extienden desde la superficie exterior hasta la superficie interior. La presente invención se extiende a un método para recubrir una superficie de una cánula intraluminal. Al menos una parte de la cánula intraluminal se pone en contacto con una solución de revestimiento que contiene un material de revestimiento para depositarlo sobre la superficie de la cánula intraluminal. Se inserta un hilo a través del lumen de la cánula intraluminal y se produce un movimiento relativo entre la cánula intraluminal y el hilo para eliminar sustancialmente el material de revestimiento dentro de las aberturas.

El hilo puede tener un diámetro sustancialmente más pequeño que el diámetro del lumen. El hilo se puede insertar a través del lumen antes o después de poner en contacto la cánula intraluminal con la solución de revestimiento. Se puede producir un movimiento relativo entre la cánula intraluminal y el hilo antes de poner en contacto la cánula intraluminal con la solución de revestimiento para limpiar la cánula intraluminal. El hilo puede ser un filamento o un cable con una pluralidad de alambres. El hilo puede estar hecho de un material metálico o polimérico.

La cánula intraluminal puede sumergirse en la solución de revestimiento o recubrirse por atomización con la solución de revestimiento. El material de revestimiento puede incluir un polímero biocompatible, con o sin un compuesto farmacéuticamente activo.

En una realización, el movimiento relativo es un movimiento oscilatorio producido por un dispositivo vibratorio. Las oscilaciones se pueden cambiar (magnitud y/o frecuencia) para variar el grosor de la solución de revestimiento en la cánula intraluminal. En otra realización, el movimiento relativo lo produce una mesa vibradora. Independientemente del tipo de movimiento, el movimiento relativo se puede producir después o mientras la cánula intraluminal está en contacto con la solución de revestimiento.

El movimiento relativo entre la cánula intraluminal y el hilo puede incluir mover inicialmente la cánula intraluminal en una dirección horizontal sustancialmente paralela a la longitud del hilo y posteriormente mover la cánula intraluminal en una dirección vertical sustancialmente perpendicular a la longitud del hilo. El movimiento en sentido horizontal puede repetirse, con pausas entre repeticiones. El movimiento en dirección vertical también se puede repetir, alternando los movimientos horizontal y vertical.

Para suavizar el movimiento relativo, el hilo puede estar acoplado a un compensador de amortiguamiento. El compensador de amortiguamiento conecta el hilo a un dispositivo vibratorio. En una realización, el compensador de amortiguamiento comprende filamentos primero y segundo conectados al hilo.

El movimiento relativo puede ser el movimiento de la cánula intraluminal a lo largo del hilo. Por ejemplo, un primer extremo del hilo se puede unir a un primer soporte a una primera altura y un segundo extremo del hilo se puede unir a un segundo soporte a una segunda altura. El movimiento relativo es producido por un gradiente de gravedad, con la primera altura diferente de la segunda altura. Además, la cánula intraluminal se puede mover hacia atrás y hacia adelante entre los soportes primero y segundo aumentando o disminuyendo secuencialmente al menos una de las alturas primera y segunda. De esta forma, se pueden aplicar múltiples revestimientos a la cánula intraluminal.

El movimiento relativo también puede ser la rotación de la cánula intraluminal con respecto al hilo. Se puede hacer pasar una corriente de gas a lo largo de al menos una parte de la superficie de la cánula intraluminal para girar la cánula intraluminal con respecto al hilo. La rotación también puede ocurrir junto con otro movimiento relativo entre la cánula intraluminal y el hilo.

También se proporciona un dispositivo médico implantable que tiene una superficie exterior cubierta al menos en parte por una conotoxina omega y un inhibidor de la excitación neuronal o sus sales, derivados, homólogos o análogos farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, un opioide y/u otro agente activo, un revestimiento de conformación de un material elastomérico hidrofóbico que incorpora una cantidad de material activo en el mismo para el suministro programado desde el mismo y medios asociados con el revestimiento de conformación para proporcionar una superficie no trombogénica después del suministro programado del material activo.

En una realización, el revestimiento de conformación comprende una cantidad de material biológicamente activo finamente dividido en el material elastomérico hidrofóbico.

Ejemplos

Los aspectos divulgados en el presente documento se describen adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1

El bloqueo de CCL17 mejora el dolor inflamatorio impulsado por GM-CSF

Los ratones que recibieron la citoquina proinflamatoria GM-CSF (20 ng) por vía intraplantar (i.p.) en la almohadilla plantar desarrollaron dolor a las cuatro horas, mientras que los ratones que recibieron solución salina no lo hicieron. Se trató a los ratones con un anticuerpo monoclonal (mAb) contra CCL17 (300 µg) o con un mAb de control de isotipo (300 µg) al mismo tiempo que se les administraba GM-CSF y se midió el dolor cuatro horas más tarde.

Lectura del dolor

Se utiliza un probador de incapacitación (promediador de peso dual) para evaluar de forma automática y reproducible la potencia analgésica midiendo la distribución de peso en las dos patas traseras. La fuerza ejercida por cada extremidad (medida en gramos) se promedia durante un período seleccionable por el usuario, lo que indica cualquier tendencia del animal a cambiar su peso de un lado a otro, proporcionando así una medida cuantitativa del dolor.

Se midió el peso colocado en cada miembro trasero durante un período de 3 segundos. Se promediaron entonces 3 medidas separadas tomadas por ratón para cada punto de tiempo. Los resultados se expresan como extremidad inyectada/extremidad de control x 100. Por lo tanto, un valor de 100 significa que se coloca el mismo peso en la extremidad derecha y la izquierda. Un valor por debajo de 100 significa que se coloca menos peso en la extremidad inyectada (izquierda) en comparación con la extremidad de control (derecha).

Resultados

Los ratones que recibieron GM-CSF y un mAb contra CCL17 i.pl. no desarrollan dolor. Los ratones que recibieron un mAb de control de isotipo con GM-CSF i.pl. todavía desarrollan dolor. Esto indica que CCL17 es importante para el desarrollo del dolor impulsado por GM-CSF y que su bloqueo puede evitar que se desarrolle dicho dolor. Los resultados se muestran en la Figura 1.

Ejemplo 2

CCL17 induce dolor inflamatorio

Los ratones que recibieron CCL17 (50 ng) por vía intraplantar desarrollaron dolor a las seis horas, mientras que los ratones que recibieron solución salina no. El dolor se identifica como una disminución en la relación de distribución de peso entre la pata inyectada con CCL17 y la pata inyectada con solución salina, donde un porcentaje inferior a 95 indica desarrollo de dolor (véase el ejemplo 1 anterior). Por lo tanto, CCL17 puede inducir dolor. Los resultados se muestran en la Figura 2.

Ejemplo 3

Los antagonistas de CCL17 son efectivos en el tratamiento del dolor de artritis inflamatoria

- 5 El siguiente experimento demostraría que los antagonistas de CCL17 son efectivos en el tratamiento del dolor de la artritis inflamatoria. Para ello, se induce artritis monoarticular con albúmina sérica bovina metilada (mBSA)/IL-1 en ratones inactivados para CCL17 y ratones C57BL/6 de tipo silvestre de control. El dolor se evalúa en varios puntos de tiempo usando un probador de incapacidad como en el Ejemplo 1 anterior.

10 Inducción de artritis monoarticular

- Se induce artritis monoarticular mediante inyección intraarticular de 10 µl del antígeno mBSA (20 mg/ml) en solución salina en la articulación de la rodilla izquierda y 10 µl de solución salina en la articulación de la rodilla contralateral. Se administran diariamente por vía subcutánea 20 µl de IL-1β (250 ng) durante 3 días. La artritis y su dolor asociado típicamente se desarrollan entre los días 4 y 7 después de la inyección de mBSA; el dolor se resuelve alrededor del día 10 y la artritis alrededor del día 28. El dolor se mide con el probador de incapacidad en los días 2, 3, 4, 5 y 7.

Resultados

- 20 Se espera sinovitis en las articulaciones de rodilla inyectadas con mBSA de ratones de tipo silvestre y no en las articulaciones de rodilla correspondientes de ratones inactivados para CCL17 el día 7.

- Se espera que los ratones de tipo silvestre muestren significativamente más dolor (medido por un cambio en el peso de la rodilla inyectada con mBSA) en comparación con los ratones inactivados para CCL17 cuando se induce artritis monoarticular con mBSA/IL-1.

- Los expertos en la técnica apreciarán que la divulgación descrita en este documento es susceptible de variaciones y modificaciones distintas de las descritas específicamente. Debe entenderse que la divulgación contempla todas esas variaciones y modificaciones. La divulgación también permite todas las etapas, características, composiciones y compuestos a los que se hace referencia o se indica en esta memoria descriptiva, de forma individual o colectiva, y todas y cada una de las combinaciones de dos o más de las etapas o características o composiciones o compuestos.

Bibliografía

- 35 Knappik et al., (2000) J. Mol. Biol. 296: 57

Krebs et al., (2001) J. Immunol. Methods. 254: 67

Remington's Pharmaceutical Sciences 18th Edition, 1990, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, USA.

- 40 Rothe et al., (2008) J. Mol. Biol. 376: 1182.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un antagonista de señalización de CCL17 para su uso en el tratamiento del dolor inflamatorio en un sujeto, en el que el antagonista de señalización de CCL17 es un anticuerpo contra el CCL17 o el receptor de CCL17 o un fragmento de unión a antígeno del mismo o un receptor soluble de CCL17 o un fragmento de unión de CCL17 del mismo, en el que el receptor de CCL17 es CCR4.
- 10 2. El antagonista de señalización de CCL17 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 en combinación con otro compuesto analgésico.
- 15 3. El antagonista de señalización de CCL17 para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el otro compuesto analgésico se selecciona de un NSAID, un esteroide, una citoquina antiinflamatoria, un antagonista del canal de calcio de tipo N, un anticuerpo contra una citoquina inflamatoria, un inhibidor de la excitación neuronal, un narcótico, un anticonvulsivo o un anestésico local.
- 20 4. El antagonista de señalización de CCL17 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el dolor es dolor neuropático.
5. El antagonista de señalización de CCL17 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el dolor inflamatorio está asociado con osteoartritis o artritis reumatoide.
- 25 6. El antagonista de señalización de CCL17 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para uso en el tratamiento de aspectos neuropáticos y/o nociceptivos del dolor osteoartítico.
7. El antagonista de señalización de CCL17 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el sujeto es un ser humano.

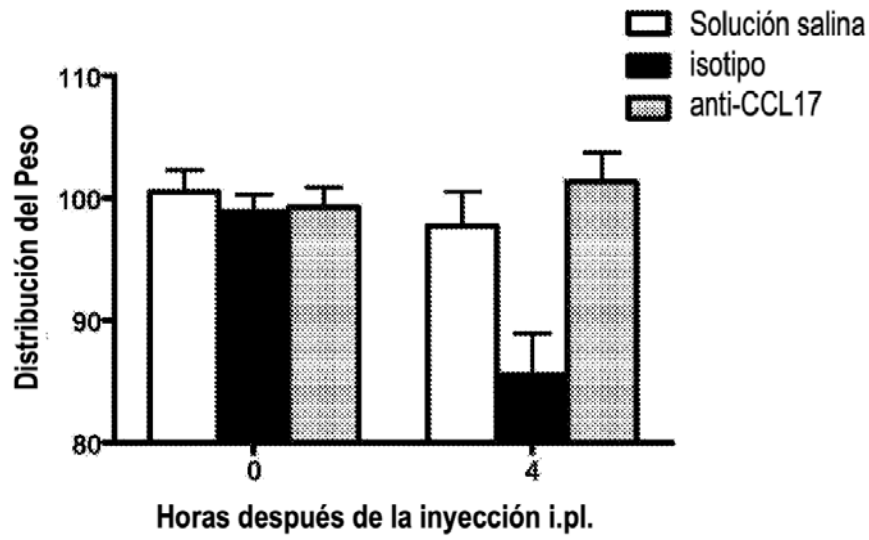


Figura 1

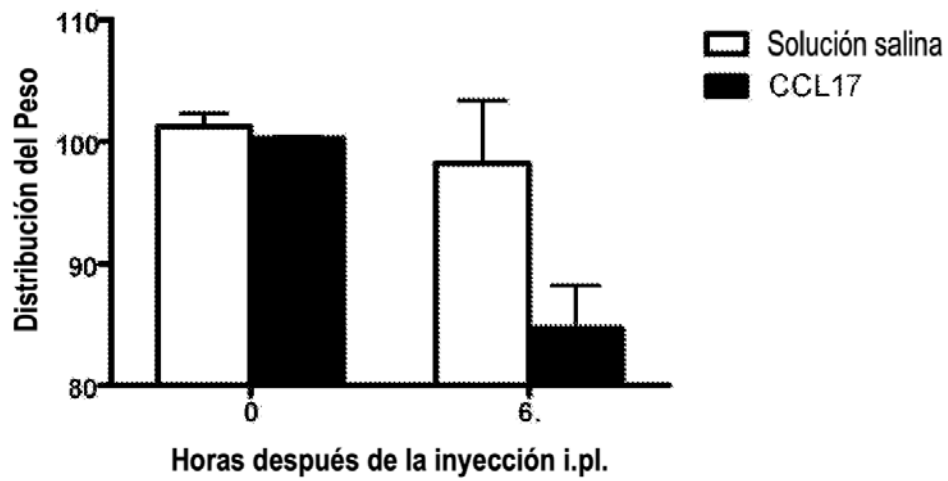


Figura 2