

(11) Número de Publicação: **PT 1603577 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/7076 (2007.10) **A61P 25/00**
(2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2004.03.05**

(30) Prioridade(s): **2003.03.07 GB 0305149**

(43) Data de publicação do pedido: **2005.12.14**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.07.16**
208/2008

(73) Titular(es):

CAMBRIDGE BIOTECHNOLOGY LTD
P O BOX 230 CAMBRIDGE CB2 1XJ **GB**

(72) Inventor(es):

PETER RICHARDSON **GB**
KEVIN LEE **GB**
LISA LIONE **GB**

(74) Mandatário:

MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA
RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA **PT**

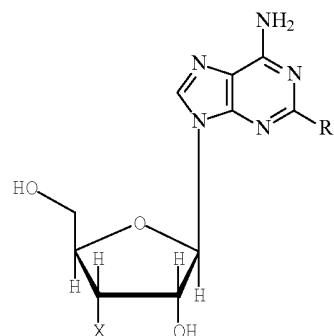
(54) Epígrafe: **COMPOSTOS PARA O TRATAMENTO DE DOR**

(57) Resumo:

RESUMO

"COMPOSTOS PARA O TRATAMENTO DE DOR"

É descrita a utilização de compostos da fórmula seguinte como analgésicos, em particular anti-hiperalgésicos: em que R é C₁₋₄ alcoxi, e X é H ou OH.



DESCRIÇÃO
"COMPOSTOS PARA O TRATAMENTO DE DOR"

Esta invenção relaciona-se com compostos analgésicos e com métodos de prevenir, tratar, ou aliviar a dor utilizando estes compostos.

A dor tem dois componentes, cada um envolvendo a activação de neurónios sensoriais. O primeiro componente é a fase precoce ou imediata quando um neurónio sensorial é estimulado, por exemplo como o resultado de calor ou pressão na pele. O segundo componente é a consequência de uma sensibilidade aumentada dos mecanismos sensoriais do tecido nervoso que foi previamente danificado. Este segundo componente é referido como hiperalgésia, e está envolvido em todas as formas de dor crónica proveniente de danificação do tecido, mas não na fase precoce ou imediata de percepção de dor.

Assim, a hiperalgésia é um estado de percepção de dor aumentado provocado por lesão no tecido. Este estado é uma resposta natural do sistema nervoso aparentemente concebido para encorajar a protecção do tecido danificado por um indivíduo ferido, para dar tempo para ocorrer a reparação do tecido. Existem duas causas conhecidas subjacentes a este estado, um aumento na actividade neurónica sensorial, e uma variação no processamento neuronal de informação nociceptiva que ocorre na espinal-medula. A hiperalgésia pode ser debilitante em estados de inflamação crónica (e.g. artrite reumatóide), e quando ocorreu danificação do nervo sensorial (isto é, dor neuropática).

São conhecidas duas classes principais de analgésicos: (i) fármacos anti-inflamatórios não esteróides (NSAIDs) e os inibidores de COX-2 relacionados; e (ii) opiáceos baseados na morfina. Os analgésicos de ambas as classes são efectivos no controle de dor normal, imediata ou nociceptiva. No entanto, são menos efectivos contra alguns tipos de dor hiperalgésica, tal como a dor neuropática. Muitos profissionais médicos são relutantes a prescrever opiáceos nas doses elevadas requeridas para afectar a dor neuropática devido aos efeitos secundários provocados pela administração destes compostos, e a possibilidade de que os pacientes possam tornar-se viciados neles. Os NSAIDs são muito menos potentes que os opiáceos, de modo que são requeridas doses ainda mais elevadas destes compostos. No entanto, isto é indesejável porque estes compostos provocam irritação no tracto gastro-intestinal.

Os agonistas do receptor A1 de adenosina são conhecidos por actuarem como analgésicos poderosos (Sawynok, Eur J Pharmacol. (1998) 347, 1-11), e os agonistas do receptor A2A de adenosina são conhecidos por actuarem como agentes anti-inflamatórios. No entanto, o desenvolvimento de terapias baseadas na adenosina foi geralmente impedido porque possuem efeitos secundários inaceitáveis. Os agonistas selectivos do receptor A1 provacam bradicardia, e os agonistas do receptor A2A provocam vasodilatação generalizada com consequente hipotensão e taquicardia.

Existe, portanto, uma necessidade de providenciar analgésicos, particularmente anti-hiperalgésicos, que sejam suficientemente potentes para controlar a percepção de dor em sindromas neuropáticos e outros hiperalgésicos, e que

não possuam efeitos secundários graves ou provoquem que os pacientes se tornem viciados neles.

A espongosina é um composto que foi primeiro isolado a partir da esponja marinha tropical, *Cryptotethia crypta* em 1945 (Bergmann and Feeney, J. Org. Chem. (1951) 16, 981, Ibid (1956) 21, 226). A espongosina foi a primeira metoxipurína encontrada na natureza, e é também conhecida como 2-metoxiadenosina, ou 9H-purin-6-amina, 9- α -D-arabinofuranosil-2-metoxi.

As primeiras actividades biológicas da espongosina foram descritas por Bartlett et al. (J. Med. Chem. (1981) 24, 947-954) que mostrou que este composto tem actividade relaxante muscular, hipotérmica, hipotensiva, e anti-inflamatória em ratos.

Foi determinada a afinidade da espongosina para os receptores A1 e A2A de adenosina de rato. Os valores de K_d obtidos (no rato) foram 340 nM para o receptor A1 e 1,4 μM para o receptor A2A, enquanto que o valor EC_{50} para a estimulação do receptor A2A de rato foi demonstrado ser 3 μM (Daly et al., Pharmacol. (1993) 46, 91-100). No porquinho-da-índia, foi testada a eficácia da espongosina na preparação de coração isolada e os valores de EC_{50} obtidos foram 10 μM e 0,7 μM para os receptores A1 e A2A de adenosina, respectivamente (Ueeda et al., J Med Chem (1991) 34, 1334-1339).

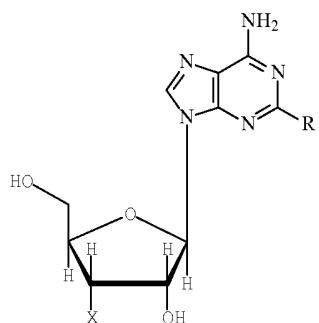
No início dos anos 90 foram clonados os outros receptores de adenosina (os receptores A2B e A3), mas a actividade da espongosina nestes receptores nunca foi investigada. A baixa potência e a fraca selectividade do receptor deste

composto fizeram com que fosse grandemente ignorado à medida que eram sintetizados mais novos compostos e mais potentes e selectivos para o receptor.

Foi surpreendentemente descoberto que a espongosina quando administrada a mamíferos pode originar um alívio significativo da dor em estados de sensibilidade acrescida à dor (tal como neuropática e hiperalgésia inflamatória), sem provocar os efeitos secundários significativos esperados da utilização de agonistas do receptor de purina. A actividade da espongosina como um analgésico é o assunto do Pedido de Patente Internacional nº. PCT/GB03/05379 (não publicado à data de submissão do presente pedido).

Crê-se que outros compostos de fórmula (I) também possuem actividade analgésica e podem ser administrados com reduzida probabilidade e gravidade de efeitos secundários comparados com outros agonistas do receptor de adenosina:

(I)



em que R é C₁₋₄ alcoxi, e X é H ou OH. Preferencialmente R é C₁₋₄ alcoxi, e X é OH.

De acordo com a invenção é providenciada a utilização de um composto de fórmula (I) no fabrico de um medicamento para

prevenção, tratamento, ou alívio de dor, particularmente hiperalgesia.

É também descrito de acordo com a invenção um método de prevenir, tratar, ou aliviar a dor (particularmente hiperalgesia) que compreende administrar um composto de fórmula (I) a um sujeito em necessidade de tal prevenção, tratamento, ou alívio.

Os compostos preferidos de fórmula (I) são 2-metoxiadenosina (embora este composto possa ser excluído em vista do PCT/GB03/05379), 2-etoxiadenosina, e 2-butiloxiadenosina.

Crê-se que os compostos de fórmula (I) são efectivos na inibição da percepção da dor em mamíferos sofrendo de dor, em particular dor neuropática e inflamatória, mesmo quando administrados em doses esperadas para originar concentrações no plasma bastante inferiores àquelas conhecidas para activar os receptores de adenosina. Em adição, após a administração de espongosina, não foi observado qualquer efeito na nocicepção fisiológica normal. Portanto, os compostos de fórmula (I) podem tratar a dor (particularmente a dor neuropática e inflamatória) sem provocar os efeitos secundários significativos associados à administração de outros agonistas do receptor de adenosina, e também sem reduzir a percepção sensorial normal.

Como mencionado acima a hiperalgesia é uma consequência na maioria dos casos de danificação nos tecidos, quer lesão directamente num nervo sensorial, ou lesão do tecido nervoso por um determinado nervo sensorial.

Consequentemente, existem muitos estados nos quais a percepção à dor inclui um componente de hiperalgesia.

De acordo com a invenção é providenciada a utilização de um composto de fórmula (I) como um analgésico (particularmente um anti-hiperalgésico) para a prevenção, tratamento, ou alívio de dor (particularmente hiperalgesia) provocada como um resultado de neuropatia, incluindo Neuropatia Diabética, Polineuropatia, Dor de Cancro, Fibromialgia, Síndrome de Dor Miofacial, Osteoartrite, Dor Pancreática, Dor Pélvica/Perineal, Neuralgia Pós-Herpética, Artrite Reumatóide, Radiculopatia Ciática/Lombar, Estenose Espinal, Patologia da Articulação Temporo-mandibular, Dor de HIV, Neuralgia Trigeminal, Dor Neuropática Crónica, Dor Lombo-Sagrada, Dor de Cirurgia Lombar Falhada, Dor Lombar, Dor pós-operatória, Dor de trauma pós-físico (incluindo ferida por bala, acidente de tráfego rodoviário, queimaduras), Dor Cardíaca, Dor do Tórax, Dor Pélvica/PID, Dor das Articulações (tendinite, bursite, artrite aguda), Dor do Pescoço, Dor do Intestino, Dor do Membro Fantasma, Dor Obstétrica (parto/Secção C), Cólica Renal, Dor de Herpes Zoster Aguda, Dor de Perfuração de Pancreatite Aguda (Cancro), Dismenorreia/Endometriose.

De acordo com a invenção é também providenciada a utilização de um composto de fórmula (I) como um analgésico (particularmente um anti-hiperalgésico) para a prevenção, tratamento, ou alívio de dor (particularmente hiperalgesia) provocada como um resultado de doença inflamatória, ou como um resultado de danificação de tecido combinada com inflamatório, autoimune e neuropático, incluindo artrite reumatóide, osteoartrite, espondilite reumatóide, artrite gotosa, e outros estados artríticos, cancro, HIV, doença

inflamatória pulmonar crónica, silicose, sarcose pulmonar, doenças de reabsorção óssea, lesão de re-perfusão (incluindo lesão provocada em órgãos como uma consequência de re-perfusão após episódios isquémicos e.g., enfartes do miocárdio, ataques), lesão autoimune (incluindo esclerose múltipla, Síndrome de Guillam Barre, miastenia grave) rejeição de transplante v. hospedeiro, rejeições de alotransplante, febre e mialgia devida a infecção, complexo relacionado com SIDA (ARC), formação de quelóide, formação de tecido de cicatrização, doença de Crohn, colite ulcerativa e pirese, síndrome do intestino irritável, osteoporose, malária cerebral e meningite bacteriana, dor do intestino, dor de cancro, dor lombar, fibromialgia, dor pós-operatória.

A quantidade de um composto de fórmula (I) que é administrada a um sujeito é preferencialmente uma quantidade que origina uma concentração de plasma pico que é inferior ao valor de EC₅₀ do composto nos receptores de adenosina a pH 7,4.

Entender-se-á que o valor EC₅₀ do composto será provavelmente diferente para diferentes receptores de adenosina (isto é, os receptores A1, A2A, A2B, A3 de adenosina). A quantidade do composto que é para ser administrada deverá ser calculada relativamente ao valor de EC₅₀ inferior do composto nos diferentes receptores.

Preferencialmente a concentração de plasma pico é um milésimo até um quinto, ou um quinquagésimo a um terço (mais preferencialmente um milésimo até um vinteavos, um centésimo ou um quinquagésimo a um quinto, um quinquagésimo a um décimo, ou um décimo a um quinto) do valor de EC₅₀.

Preferencialmente a quantidade administrada origina uma concentração de plasma que é mantida durante mais de uma hora entre um milésimo e um quinto, ou um milésimo e um vigésimo, ou um centésimo e um quinto, ou um quinquagésimo e um quinto, do valor EC₅₀ do composto em receptores de adenosina a pH 7,4.

Para se evitar a dúvida, o valor de EC₅₀ de um composto é definido aqui como a concentração do composto que provoca uma resposta no receptor a meio entre a linha de base da resposta do receptor e o máximo da resposta do receptor (como determinado, por exemplo, utilizando uma curva dose-resposta).

O valor de EC₅₀ deverá ser determinado sob condições padrão (soluções salinas balanceadas tamponadas até pH 7,4). Para as determinações de EC₅₀ utilizando membranas isoladas, estas células e tecidos estariam em solução salina tamponada a pH 7,4 (e.g., meio de cultura celular), por exemplo como em Daly *et al.*, (Pharmacol. (1993) 46, 91-100), ou preferencialmente como em Tilburg *et al.*, (J. Med. Chem. (2002) 45, 91-100). O EC₅₀ poderia também ser determinado *in vivo* por medição das respostas mediadas por um receptor de adenosina num animal saudável normal, ou mesmo num tecido sujeito a perfusão sob condições normais (*isto é*, sangue oxigenado, ou meios oxigenados isotónicos, também tamponados a pH 7,4) num animal saudável normal.

Alternativamente, a quantidade de um composto de fórmula (I) que é administrada poderá ser uma quantidade que resulta numa concentração de plasma pico que é um milésimo a um vigésimo, um milésimo a um terço, mais preferencialmente um centésimo a um quinto, ou um

quinquagésimo a um décimo, do valor de Kd nos receptores de adenosina.

Entender-se-á que o valor de Kd do composto é provavelmente para ser diferente para diferentes receptores de adenosina (*isto é*, os receptores de adenosina A1, A2A, A2B, A3). A quantidade do composto que é para ser administrada deverá ser calculada relativamente ao menor valor de Kd do composto para os diferentes receptores.

Preferencialmente a quantidade do composto que é administrada é uma quantidade que resulta numa concentração no plasma que é mantida durante pelo menos uma hora entre um milésimo e um quinto, mais preferencialmente entre um milésimo e um vigésimo, ou um centésimo e um quinto, ou um quinquagésimo e um quinto, do valor de Kd do composto nos receptores de adenosina.

O valor de Kd do composto em cada receptor deverá ser determinado sob condições padrão utilizando membranas de plasma como uma fonte dos receptores de adenosina derivados quer a partir de tecidos ou células expressando endogenamente estes receptores ou a partir de células transfectadas com vectores de DNA codificantes dos genes receptores de adenosina. Alternativamente podem ser utilizadas todas as preparações celulares utilizando células expressando os receptores de adenosina. Os ligandos marcados (*e.g.* radiomarcados) selectivos para os diferentes receptores deveriam ser utilizados em soluções salinas tamponadas (pH 7,4) (ver *e.g.* Tilburg *et al.*, J. Med. Chem. (2002) 45, 420-429) para determinar a afinidade de ligação e assim o Kd do composto em cada receptor.

Alternativamente, a quantidade de um composto de fórmula (I) que é administrada poderá ser uma quantidade que é um milésimo até um quinto, ou um quinquagésimo a um terço (preferencialmente um milésimo a um vigésimo, ou um centésimo ou um quinquagésimo a um quinto) da dose mínima do composto que origina efeitos secundários de bradicárdia, hipotensão ou taquicárdia em animais da mesma espécie que o sujeito ao qual o composto é para ser administrado. Preferencialmente a quantidade é um décimo a um quinto da dose mínima que origina os efeitos secundários. Preferencialmente a quantidade administrada origina uma concentração de plasma que é mantida durante mais de 1 hora entre um milésimo e um vigésimo, ou um centésimo ou um quinquagésimo e um quinto da dose mínima que origina os efeitos secundários.

Alternativamente, a quantidade de um composto de fórmula (I) que é administrada poderá ser uma quantidade que origina concentrações de plasma que são um milésimo a um quinto, ou um quinquagésimo a um terço (preferencialmente um milésimo a um vigésimo, ou um centésimo ou um quinquagésimo a um quinto) da concentração de plasma mínima do composto que provoca efeitos secundários de bradicárdia, hipotensão ou taquicárdia em animais da mesma espécie que o sujeito ao qual o composto é para ser administrado. Preferencialmente a quantidade origina concentrações de plasma que são um décimo a um quinto da concentração de plasma mínima que provoca os efeitos secundários. Preferencialmente a quantidade administrada origina uma concentração de plasma que é mantida durante mais de 1 hora entre um milésimo e um vigésimo, ou um centésimo ou um quinquagésimo e um quinto, da concentração de plasma mínima que provoca os efeitos secundários.

É esperado que a quantidade de um composto de fórmula (I) que é administrada deverá ser 0,01 a 15 mg/kg, por exemplo 0,01 a 5 ou 10 mg/kg. Preferencialmente a quantidade é inferior a 6 mg/kg, por exemplo 0,01 a 2 mg/kg. Preferencialmente a quantidade é pelo menos 0,01 ou 0,1 mg/kg, por exemplo 0,1 a 2 mg/kg, ou 0,2 a 1 mg/kg. Uma quantidade típica é 0,2 ou 0,6 a 1,2 mg/kg.

As doses preferidas para um sujeito humano de 70 kg são inferiores a 420 mg, preferencialmente pelo menos 0,7 mg, mais preferencialmente pelo menos 3,5 mg, principalmente preferencialmente pelo menos 7 mg. Mais preferencialmente 7 a 70 mg, ou 14 a 70 mg.

As quantidades de dosagem especificadas acima são significativamente inferiores (até aproximadamente 100 vezes inferiores) ao que o seria esperado (baseado no valor de EC₅₀ de espongosina no receptor A2A de adenosina) ser requerido para os compostos de fórmula (I) para possuírem qualquer efeito terapêutico benéfico.

A dosagem adequada de um composto de fórmula (I) irá variar com a idade, sexo, peso, e estado do sujeito sendo tratado, a potência do composto, e a via de administração, etc. A dosagem adequada pode ser determinada prontamente por um perito na técnica.

Um composto de fórmula (I) poderá ser administrado com ou sem outros agentes terapêuticos, por exemplo analgésicos ou anti-inflamatórios (tais como opiáceos, esteróides, NSAIDs, canabinóides, moduladores de taquinina, ou moduladores de bradiquinina) ou anti-hiperalgésicos (tais como gabapentina, pregabalina, canabinóides, moduladores do

canal de sódio ou cálcio, anti-epilépticos ou anti-depressivos).

Foi descoberto que podem ser obtidos efeitos analgésicos aditivos se a espongosina for administrada com outro agente analgésico. Assim, a espongosina e o outro agente analgésico podem ser administrados para se obter um nível desejado de efeito analgésico, cada um numa dose inferior à que seria requerida para se atingir esse nível se qualquer agente foi administrado sozinho. Devido a poderem ser administradas doses inferiores de cada agente, os efeitos secundários associados à administração de doses superiores dos agentes são reduzidos. Alternativamente, pode ser obtido um nível aumentado de efeito analgésico por administração de espongosina e o outro agente analgésico a doses superiores. Crê-se que este irá ser também o caso com os outros compostos de fórmula (I).

A dosagem preferida de um composto de fórmula (I) quando administrado com outro agente analgésico é inferior à dosagem preferida especificada acima para administração do composto sozinho.

Crê-se que é conseguido um efeito analgésico aditivo se outro agente analgésico não actuar do mesmo modo que o composto de fórmula (I). Outros agentes analgésicos adequados que poderão ser administrados com o composto incluem agonistas de receptor opióide e agonistas parciais (tais como morfina, diamorfina, fentanilo, buprenorfina, codeína, ou seus derivados), inibidores de ciclooxygenase (tais como aspirina, paracetamol, ibuprofeno, diclofenaco, ou seus derivados), moduladores do canal de sódio ou de cálcio (tais como linhocaina, ou gabapentina), ou

Inibidores de Reabsorção de Serotonina Selectiva (SSRI's) (tais como paxil).

O Exemplo 5 adiante mostra que as propriedades anti-hiperalgésicas da espongosina não são afectadas por co-administração do antagonista de receptor opióide naloxona indicando que a espongosina não actua através de um receptor opióide. O exemplo 6 adiante demonstra os efeitos analgésicos aditivos de co-administração de espongosina e gabapentina. A gabapentina é efectiva contra a dor neuropática. É esperado que outros agentes analgésicos que são concebidos para tratar dor neuropática poderão possuir efeitos analgésicos aditivos com os compostos de fórmula (I). Tais agentes incluem topamax, pregabalina, ziconitida, e derivados canabinóides.

Em geral, um composto de fórmula (I) poderá ser administrado por meios conhecidos, em qualquer formulação adequada, por qualquer via adequada. Um composto da invenção é preferencialmente administrado oralmente, parentericamente, sublingualmente, transdermicamente, intratecalmente, ou transmucosicamente. Outras vias adequadas incluem intravenosa, intramuscular, subcutânea, inalada, e tópica. A quantidade de fármaco administrada irá tipicamente ser superior quando administrada oralmente que quando administrada, digamos, intravenosamente.

Entender-se-á que um composto de fórmula (I) poderá ser administrado juntamente com um veículo, excipiente, ou diluente fisiologicamente aceitável.

As composições adequadas, por exemplo para administração oral, incluem formas de dose unitária sólida, e aquelas

contendo líquido, e.g. para injecção, tais como comprimidos, cápsulas, vials e ampolas, nos quais o agente activo é formulado, por meios conhecidos, com um excipiente, diluente ou veículo fisiologicamente aceitável. São conhecidos diluentes e veículos adequados, e incluem, por exemplo, lactose e talco, juntamente com agentes de ligação adequados, etc.

Uma dosagem unitária de um composto da invenção comprehende tipicamente até 500 mg (por exemplo 1 até 500 mg, preferencialmente 5 a 500 mg) do agente activo. Preferencialmente o agente activo está na forma de uma composição farmacêutica comprehendendo o agente activo e um veículo fisiologicamente aceitável, excipiente, ou diluente. A dosagem preferida é 0,1 a 2, e.g. 0,5 até 1, tipicamente cerca de 0,2 ou 0,6, mg do agente activo por kg do sujeito (humano). A estes níveis, o tratamento efectivo pode ser conseguido substancialmente sem uma queda concomitante (por exemplo, não mais que 10 %) na pressão sanguínea.

Preferencialmente um composto de fórmula (I) é administrado a uma frequência de 2 ou 3 vezes por dia.

As concretizações da invenção poderão excluir 2-propoxiadenosina, 2-isopropoxiadenosina, 3'-desoxi-2-metoxiadenosina e 3'-desoxi-2-etoxiadenosina.

As concretizações da invenção são descritas nos seguintes exemplos com referência aos desenhos acompanhantes nos quais:

A Figura 1 mostra as acções anti-hiperalgésicas da espongosina (0,6 mg/kg p.o.) em hiperalgesia induzida por carragenina. A: evolução do tempo; B: dependência da dose do efeito anti-hiperalgésico;

A Figura 2 mostra as acções anti-hiperalgésicas da espongosina (0,6 mg/kg p.o.) no modelo de lesão por constrição crónica de dor neuropática;

A Figura 3 mostra o efeito da espongosina (0,6 mg/kg p.o.) em A: pressão sanguínea em ratos normais; B: ritmo cardíaco;

A Figura 4 mostra a variação na concentração no plasma durante o tempo após a administração de espongosina;

A Figura 5 mostra o efeito da espongosina (0,6 mg/kg p.o.) na presença e ausência de naloxona num modelo de dor neuropática; e

A Figura 6 mostra o efeito aditivo da espongosina e gabapentina num modelo de dor neuropática.

Exemplos

Exemplo 1

Figura 1: A. A Espongosina (0,624 mg/kg p.o.) inibe a hiperalgesia térmica (CITH) induzida por carragenina (CGN) com eficácia comparável à indometacina (3 mg/kg, po). B. A relação concentração-resposta para a Espongosina a 3 h após a dosagem. A carragenina (2 %, 10 microlitros) foi administrada na pata traseira direita. Uma fonte de calor foi colocada perto das patas traseiras tratada e não

tratada, e é mostrada a diferença nas latências de retirada da pata. A espongosina foi administrada ao mesmo tempo que a caragenina. A espongosina foi tão efectiva como a indometacina (Indo, 3 mg/kg P.O.).

Exemplo 2

Figura 2: A espongosina (0,624 mg/kg p.o.) inibe a hiperalgésia térmica provocada por lesão de constrição crónica do nervo ciático do rato. Sob anestesia o nervo ciático foi exposto na perna direita, e quatro ligaduras frouxas ligaram circularmente o feixe do nervo. Após aproximadamente duas semanas os ratos desenvolveram hiperalgésia térmica na perna operada como ajuizado pela diferença nas latências de retirada da pata das patas direita e esquerda. A administração de espongosina reduziu a hiperalgésia como mostrado pela redução na diferença entre as latências de retirada. A espongosina foi tanto, ou mais, efectiva que a carbamazepina (CBZ, 100 m/kg s.c.)

Exemplo 3

Figura 3: A espongosina (0,624 mg/kg p.o.) não tem efeito significativo na pressão sanguínea ou no ritmo cardíaco. Foi colocado um dispositivo de radiotelemetria implantável na cavidade abdominal de 6 ratos por grupo. O catéter de pressão do dispositivo foi inserido na aorta abdominal e formou-se um túnel sob a pele para os dois eléctrodos numa posição de condução 11 (lado esquerdo da cavidade abdominal / ombro direito). Os ratos individuais foram colocados na sua própria gaiola num radioreceptor (DSI) para aquisição de dados. A: pressão sanguínea; B: ritmo cardíaco.

Exemplo 4

O valor EC₅₀ de espongosina nos receptores de adenosina (medido a pH 7,4) é 900 ng/ml (3 µM). A Figura 4 mostra a variação na concentração no plasma com o tempo após a administração de espongosina a 0,6 mg/kg a um rato. Pode ser observado que concentração no plasma permanece superior a 2% do valor EC₅₀ durante mais de 3 horas. Foram observados efeitos anti-hiperalgésicos (sem variações da pressão sanguínea) quando a concentração no plasma pico está entre 1 % e 30 % do valor EC₅₀ determinado *in vitro*. Se a concentração no plasma pico atinge o valor EC₅₀ ocorrem reduções profundas na pressão sanguínea que duram durante horas.

Exemplo 5

Figura 5: A espongosina (1,2 mg/kg p.o.) inibe a alodínia estática num modelo de dor neuropática, quer na presença e ausência de naloxona (1 mg/kg s.c.). A administração de espongosina reduziu a hiperalgesia como mostrado pelo aumentado limiar de retirada de pata (PWT) na presença e na ausência de naloxona. Veh: veículo.

Exemplo 6

Figura 6: A espongosina e a gabapentina inibem a alodínia estática num modelo de dor neuropática. A espongosina e a gabapentina foram administradas (p.o.) em diferentes proporções como indicado no desenho. A dose total administrada é mostrada no eixo horizontal, e o limiar de retirada de pata (PWT) no eixo vertical. É mostrado o efeito anti-hiperalgésico previsto (derivado das curvas de dose resposta obtidas com cada agente sozinho) se os efeitos dos dois compostos são aditivos (•). Os efeitos observados são indicados por (■). É claro que os efeitos

observados não são significativamente diferentes daqueles previstos por aditividade.

A espongosina é efectiva na inibição de percepção de dor em mamíferos sofrendo de dor neuropática e inflamatória mesmo quando administrada em doses esperadas originar concentrações bastante inferiores àquelas conhecidas para activar os receptores de adenosina. A estas doses pode ser observado que nem os receptores A1 cardíacos nem os receptores vasculares A2A são suficientemente estimulados para provocar uma variação no estado cardiovascular dos animais.

Os compostos de fórmula (I) podem ser utilizados como analgésicos (particularmente anti-hiperalgésicos) os quais podem ser administrados oralmente para o tratamento de dor (particularmente hiperalgesia) provocada como um resultado de neuropatia e/ou doença inflamatória, incluindo Neuropatia Diabética, polineuropatia, Dor de Cancro, Fibromialgia, Síndrome de Dor Miofacial, Dor Pancreática. Dor Pélvica/Perineal, dor lombar, Neuralgia Pós-Herpética, Artrite Reumatóide, Radiculopatia Ciática/Lombar, Estenose Espinal, Patologia de Articulação Temporo-mandibular, Dor de HIV, Neuralgia Trigeminal, Dor Neuropática Crónica, Dor Lombo-Sagrada, Dor de Cirurgia Lombar Falhada, Dor Lombar, Dor pós-operatória, Dor de trauma pós-físico (incluindo ferida por bala, RTA, queimaduras), Dor Cardíaca, Dor do Tórax, Dor Pélvica/PID, Dor das Articulações (tendinite, bursite, artrite aguda), Dor do Pescoço, Dor do Intestino, Dor do Membro Fantasma, Dor Obstétrica (parto/Secção C), Cólica Renal, Dor de Herpes Zoster Aguda, Dor de Perfuração de Pancreatite Aguda (Cancro), Dismenorreia/Endometriose, artrite reumatóide, osteoartrite, espondilite reumatóide,

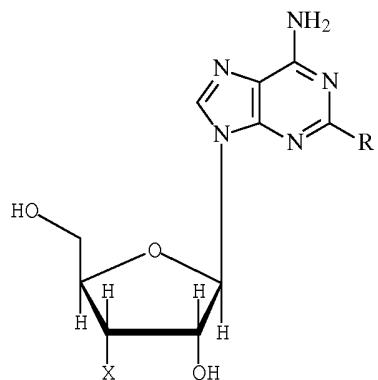
artrite gotosa, e outros estados artríticos, cancro, HIV, doença inflamatória pulmonar crónica, silicose, sarcose pulmonar, doenças de reabsorção óssea, lesão de re-perfusão (incluindo lesão provocada em órgãos como uma consequência de re-perfusão após episódios isquémicos e.g., enfartes do miocárdio, ataques), lesão autoimune (incluindo esclerose múltipla, Síndrome de Guillam Barre, miastenia grave) rejeição de transplante v. hospedeiro, rejeições de alotransplante, febre e mialgia devida a infecção, complexo relacionado com SIDA (ARC), formação de quelóide, formação de tecido de cicatrização, doença de Crohn, colite ulcerativa e pirese, síndrome do intestino irritável, osteoporose, malária cerebral e meningite bacteriana.

Lisboa, 13 de Outubro de 2008

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de um composto de fórmula (I) no fabrico de um medicamento para prevenção, tratamento, ou alívio de dor:

(I)



em que R é C₁₋₄ alcoxi, e X é H ou OH, excluindo 2-metoxiadenosina.

2. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que a dor é hiperalgésia.

3. Utilização de acordo com a reivindicação 2, em que a hiperalgésia é dor neuropática.

4. Utilização de acordo com qualquer reivindicação precedente, em que a dor é provocada por ou associada a doença que provoca lesão nos neurónios sensoriais.

5. Utilização de acordo com qualquer reivindicação precedente para a prevenção, o tratamento, ou o alívio de Dor de Cancro, Dor Pancreática, DOR Pélvica/Perineal, Dor de HIV, Dor Neuropática Crónica, Dor Lombo-Sagrada, Dor de

Cirurgia Lombar Falhada, Dor Lombar, Dor pós-operatória, Dor de trauma pós-físico (incluindo ferida por bala, RTA, queimaduras), Dor Cardíaca, Dor do Tórax, Dor Pélvica/PID, Dor das Articulações (tendinite, bursite, artrite aguda), Dor do Pescoço, Dor do Intestino, Dor do Membro Fantasma, Dor Obstétrica (parto/Secção C), Cólica Renal, Dor de Herpes Zoster Aguda, Dor de Perfuração de Pancreatite Aguda (Cancro), ou para a prevenção, o tratamento, ou o alívio de dor neuropática ou outra provocada por, ou associada a Neuropatia Diabética, polineuropatia, Dor de Cancro, Fibromialgia, Síndrome de Dor Miofacial, Osteoartrite, Neuralgia Pós-Herpética, Artrite Reumatóide, Radiculopatia Ciática/Lombar, Estenose Espinal, Patologia de Articulação Temporo-mandibular, Neuralgia Trigeminal, Cólica Renal, Dismenorreia/Endometriose.

6. Utilização de acordo com a reivindicação 2, em que a hiperalgésia é dor inflamatória.

7. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, ou 6, em que a dor é provocada por ou associada a uma doença inflamatória ou imunológica, ou como um resultado de lesão de tecido combinada inflamatória, autoimune e neuropática.

8. Utilização de acordo com a reivindicação 1, 2, 6, ou 7 para a prevenção, o tratamento, ou o alívio de dor do intestino, dor de cancro, dor lombar, dor pós-operatória, ou para a prevenção, o tratamento, ou o alívio de dor inflamatória ou outra provocada por, ou associada a artrite reumatóide, osteoartrite, espondilite reumatóide, artrite gotosa, e outros estados artríticos, cancro, HIV, doença inflamatória pulmonar crónica, silicose, sarcose pulmonar,

doenças de reabsorção óssea, lesão de re-perfusão (incluindo lesão provocada em orgãos como uma consequência de re-perfusão após episódios isquémicos e.g., enfartes do miocárdio, ataques), lesão autoimune (incluindo esclerose múltipla, Síndrome de Guillam Barre, miastenia grave) rejeição de transplante v. hospedeiro, rejeições de alotransplante, febre e mialgia devida a infecção, complexo relacionado com SIDA (ARC), formação de quelóide, formação de tecido de cicatrização, doença de Crohn, colite ulcerativa e pirese, síndroma do intestino irritável, osteoporose, malária cerebral e meningite bacteriana.

9. Utilização de acordo com qualquer reivindicação precedente numa dosagem que, após administração a um sujeito, origina um pico de concentração no plasma do composto que é inferior ao valor de EC₅₀ do composto em receptores de adenosina a pH 7,4.

10. Utilização de acordo com qualquer reivindicação precedente numa dosagem que é um milésimo até um quinto da dose mínima do composto que origina os efeitos secundários de bradicárdia, hipotensão ou taquicárdia em animais da mesma espécie que o sujeito ao qual o composto está a ser administrado.

11. Utilização de acordo com reivindicação 10, em que a dose é um centésimo a um quinto da dose mínima que origina os efeitos secundários.

12. Utilização de acordo com qualquer reivindicação precedente numa dosagem que, após administração a um sujeito, origina uma concentração no plasma do composto que é mantida durante mais de uma hora entre um milésimo e um

quinto da dose mínima do composto que origina os efeitos secundários de bradicárdia, hipotensão ou taquicárdia em animais da mesma espécie que o sujeito ao qual o composto está a ser administrado.

13. Utilização de acordo com qualquer reivindicação precedente, numa dosagem inferior a 6 mg/kg.

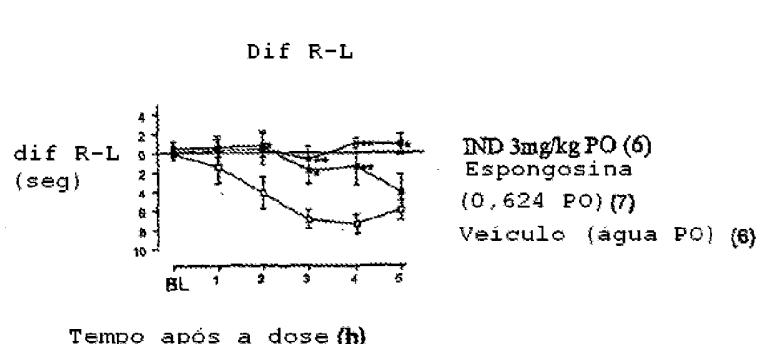
14. Utilização de acordo com qualquer reivindicação precedente numa dosagem de pelo menos 0,01 mg/kg.

15. Utilização de acordo com qualquer reivindicação precedente numa dosagem de 0,2 a 1 mg/kg.

Lisboa, 13 de Outubro de 2008

FIGURA 1

A)



Tempo após a dose (h)

*p<0,05, **p<0,01 versus veiculo (de Sidak)

B)

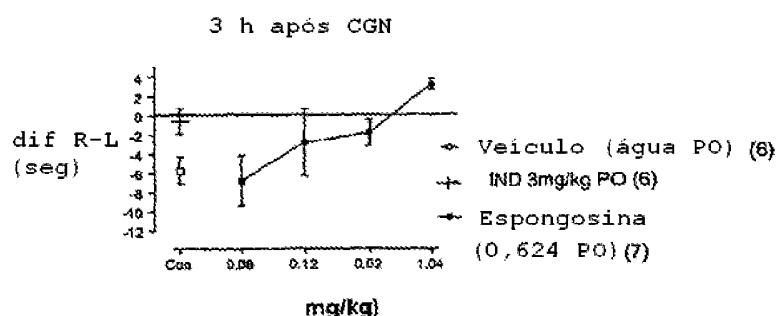
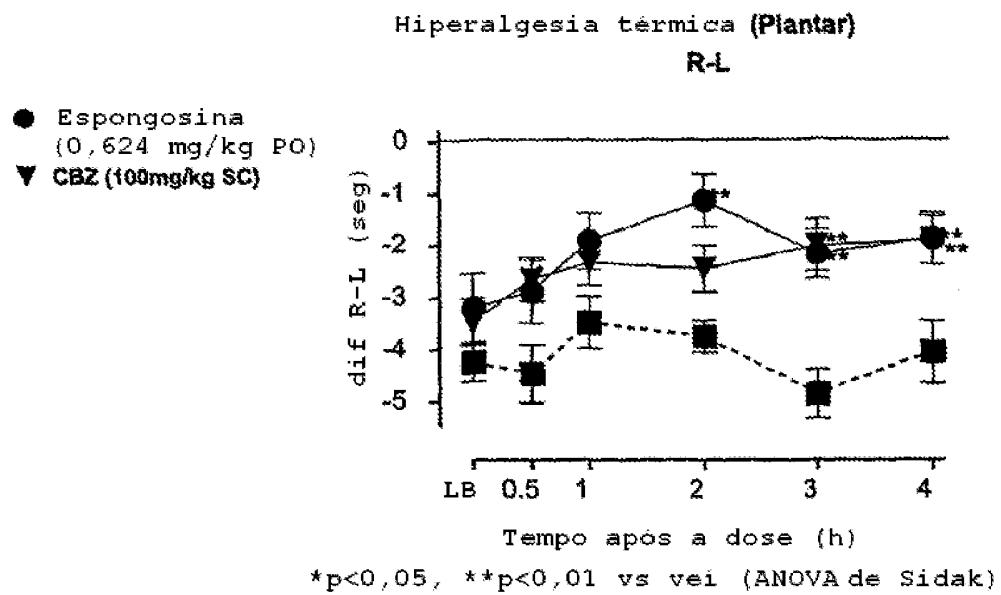


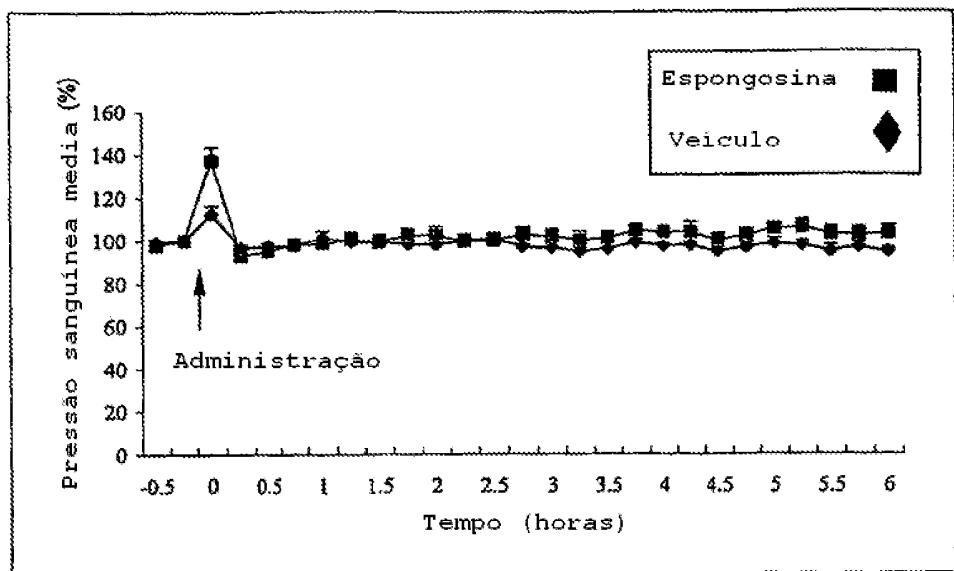
FIGURA 2



3/6

Figure 3

A)



B)

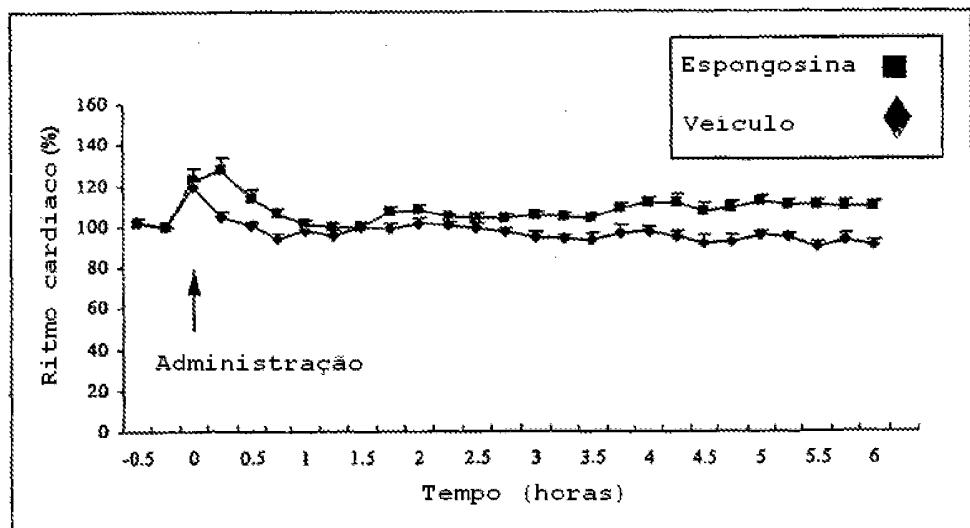


FIGURA 4

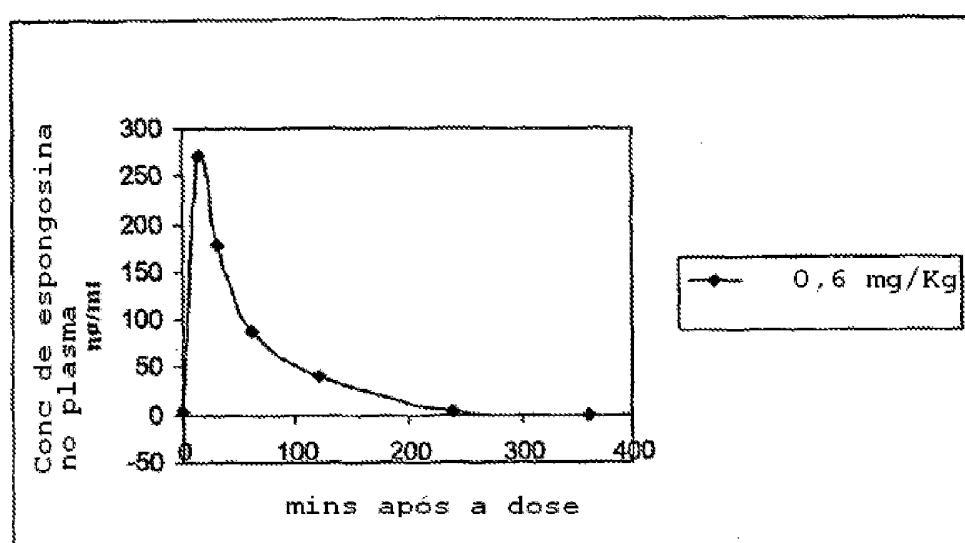
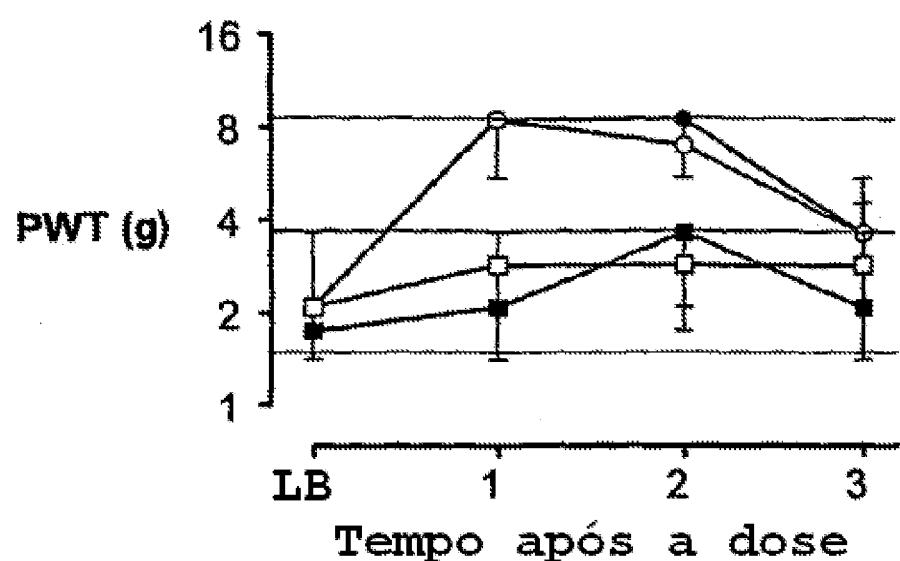
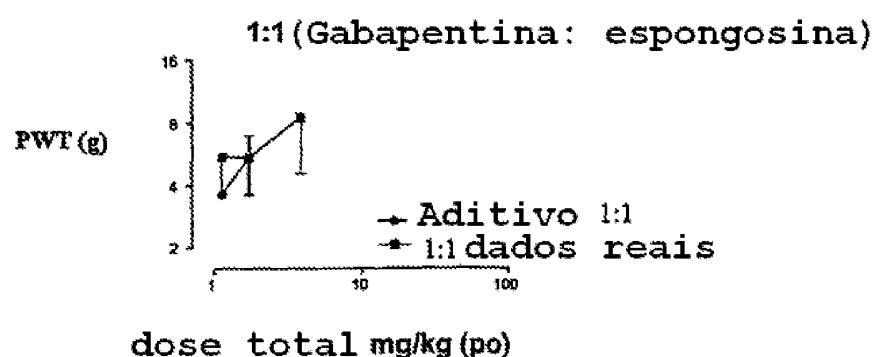
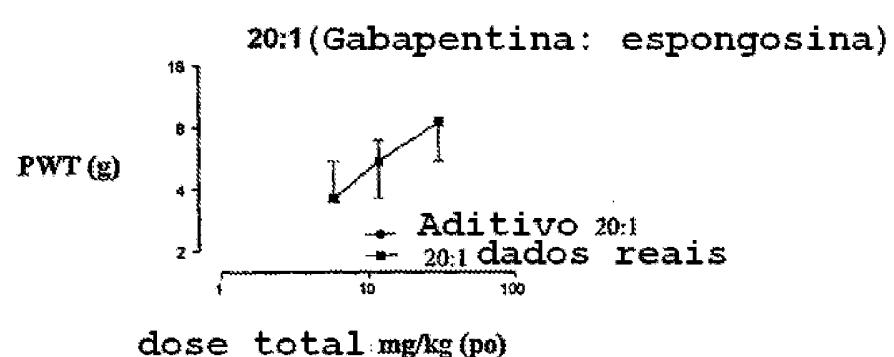


FIGURA 5

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

FIGURA 6**A)****B)****C)**