

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Cra. 7 # 74 - 64 Oficina 506
Tel: (571) 3132408 - 3132423 - 3132410 - 3131759
Fax: (571) 3131647 - 3132367
E-mail: mail@rubiolawyers.com
Apartado Aéreo 21848
Bogotá, D.C. - Colombia

2009-09-08

Doctora

Alix Carmenza CÉSPEDES DE VERGEL

Jefe División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-003430- -00009-0000

Fecha: 2009-09-08 14:43:57 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 379 FASE NACIONAL II
Act. 444 RESPUESTA REQUE Folios: 5

REF: Expediente No.

05-003.430

Patente de Invención:

"COMPUESTOS DEL 1-FENIL-2-DIMETILAMINO-METIL-CICLOHEXANO PARA LA TERAPIA DE SINTOMATOLIGIA DEPRESIVA, DOLOR E INCONTINENCIA"

Titular:

GRUNENTHAL GMBH

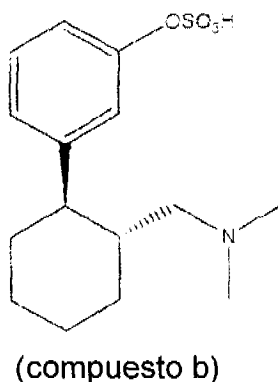
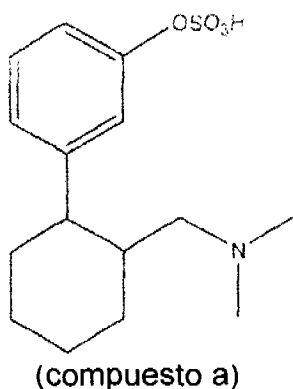
DESTINO: 444

HUMBERTO RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 17'192.062 de Bogotá, abogado graduado portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de Apoderado de **GRUNENTHAL GMBH**, domiciliado en Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen, Alemania; encontrándome dentro de la debida oportunidad procesal para dar respuesta al auto proferido por su Despacho, mediante Oficio No. 6802 y Concepto Técnico No.1779, notificado por fijación en lista de 12 de junio de 2009, me permito manifestar:

I.- Manifiesto

1. De la solicitud - Reivindicaciones

El examinador objeta algunos compuestos por no cumplir con las reglas IUPAC, es decir considera que los términos mono-[3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenil] del ester sulfúrico (a) y mono-(1R,2R)- [3-(2-dimetilamino-metil-ciclohexil)-fenil] del ácido sulfúrico [3-(2-dimetilaminometil- ciclohexil)-fenil] ester sulfúrico (b). Sin embargo, las designaciones sugeridas por el examinador tampoco parecen ser correctas. Por lo tanto y teniendo en cuenta las observaciones del examinador el solicitante clarificar los términos objetados agregando las estructuras respectivas de los dos compuestos en cuestión, que son los siguientes:

2010
12

En la expresión C-[2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil]-metilamina, la letra C indica que la fracción [2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil] se encuentra unida al átomo de carbono del grupo metilamina y no a su átomo de nitrógeno, como se puede ver en la estructura en el ejemplo 8 de la presente solicitud. Dicha nomenclatura es bien conocida para los conocedores de la materia.

2. Nivel inventivo:

El examinador considera que la presente invención carece de nivel inventivo considerando las referencias citadas D1 (US5,733,936), D2 (DE 195 25 137) y D3 (Rojas-Corrales y cols.). El solicitante no esta de acuerdo con esta opinión, de acuerdo a lo que se expone mas adelante:

D1 y su solicitud de prioridad D2, que ya estaban citadas en la presente solicitud (cf. WO 2004/009067, página 13, párrafo 4] describen la síntesis de ciertos compuestos tales como 3-(2-dimetilaminometil- ciclohexil)-fenol.

Sin embargo, no hay mención de los compuestos de la presente reivindicación 1 y su utilidad en el tratamiento de la depresión, se deja sólo para el tratamiento combinado de la depresión y dolor. El tratamiento de la depresión ni siquiera se menciona en las referencias del arte previo citado.

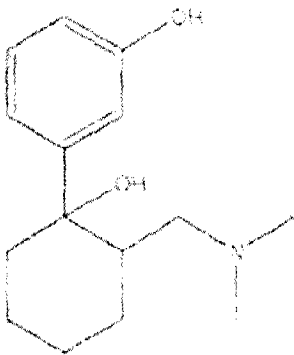
De este modo, el examinador tan solo hace la dependencia de la descripción de D3, que se relaciona con los efectos tipo antidepresivo inducidos por tramadol en ratones. Sin entregar una explicación detallada de su posición, el Perito luego declara que este arte previo, en particular el compuesto Tramadol, podría estar más cercano de la presente invención reivindicada que de la presentada en nuestra respuesta al 2^{do}

208
2

concepto técnico; estando una vez mas en desacuerdo con los planteamiento y posición del examinador.

Los compuestos ahora reivindicados son considerados como metabolitos del compuesto 3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol, es decir, metabolitos del compuesto fenólico que no tiene un grupo metilo en el átomo de oxigeno del anillo de benceno y por tanto debe considerarse su nivel inventivo y aplicación.

Sin embargo, en el tramadol, el grupo OH fenólico está ligado a un grupo metilo. Un comparador y arte previo más cercano, en el sentido de una comparación estructural para los presentes compuestos reivindicados, serían por lo tanto el metabolito M1 (O-desmetil)-tramadol, presentando la siguiente estructura:



M1 de tramadol.

La siguiente tabla entrega una visión general con relación a las propiedades de reabsorción relevantes de 5-HT- y NA- para el tratamiento de la depresión de Tramadol y su metabolito M1:

	5-HT reabsorción, Ki (µM)	NA reabsorción, Ki (µM)
Tramadol (+)- enantiómero	0,87	6,9
Tramadol (-)-enantiómero	4,80	0,60
M1, (+)-enantiómero	7,50	28,40
M1, (-)-enantiómero	43,00	1,80

2013
31

El metabolito M1 tiene gran afinidad con receptor μ -opioide (K_i 0,02 μ M) y según se aprecia en la publicación de Raffa y Friedrichs, Dolor Review 1996 (3) 249-271, hace una importante contribución a la acción opioide del tramadol, citado en la presente solicitud.

Sin embargo, según se aprecia en la tabla anterior, el metabolito M1 no tiene un componente de acción antidepresiva significativa (ni de inhibición de reabsorción de NA ni de inhibición de reabsorción de 5-HT). Si no, dichos componentes de acción antipresiva sólo se observan en los enantiómeros del compuesto tramadol (es decir, el compuesto con un grupo de éter de metilo). El (-)-Tramadol muestra actividad relacionada con la inhibición de reabsorción de NA (K_i 0,6 μ M) y el (+)-Tramadol muestra actividad relacionada con la inhibición de reabsorción de 5-HT (K_i 0,87 μ M),

Aplicando las reglas de la relación estructura-actividad, la estructura más cercana que podría esperarse que mostrara adecuadamente alguna actividad antidepresiva significativa debiera ser el éter de metilo de (1R, 2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol en lugar del (1R, 2R)-3-(2- dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol mismo. En consecuencia, los metabolitos reivindicados (sin el grupo metilo) debieran ser un potente analgésico opioide sin efecto antidepresivo. Sin embargo, según se muestra en la presente solicitud, el (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol muestra un potente efecto antidepresivo. Sólo por este razonamiento, la materia de las reivindicaciones debe ser considerada como no obvia con relación al arte previo citado.

Es particularmente sorprendente que el compuesto (1R,2R)-3-(2- dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol hidrocloreuro tenga una reabsorción- inhibición NA, y también una reabsorción-inhibición 5-HT en el orden de magnitud clínica usada en medicamentos antidepresivos (ver tabla 1 de la página 22 de nuestra solicitud). El tramadol muestra una reabsorción-inhibición NA, que es suficiente para tener un efecto antidepresivo sólo para su (-)-enantiómero. El (+)-tramadol, que debe ser efectivo por la inhibición de reabsorción de 5HT (no muestra un efecto antidepresivo significativo y el tramadol racémico muestra sólo un débil efecto (inducido por su (-) enantiómero). Esta evidencia de resultados superiores inesperados también es útil para demostrar la presencia de un nivel inventivo, en particular con reacción al Tramadol.

Además de los metabolitos derivados reivindicados, el solicitante ha realizado un experimento adicional para demostrar y hacer evidente al examinador lo inventivo del grupo reivindicado.

Los valores de inhibición de reabsorción de 5HT- K_i (μ M) e inhibición de reabsorción de NA- K_i (μ M) del compuesto (1R,2R)-[2-(3-metoxi-fenil)- ciclohexil]-metil- amino se

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS
Expediente No. 05-003430
Pagina 5 de 5

240 103

ha medido ejemplarmente. Los valores son 0,15 μ M para la reabsorción inhibición 5HTy 0,19 μ M para la inhibición de reabsorción de NA. Una vez más, en comparación con el valor de inhibición de reabsorción de 5-HT-Ki del (+)-tramadol de 0,87 y del valor de inhibición de reabsorción de NA-Ki del (-)-tramadol de 0,60, el metabolito reivindicado muestra un fuerte y compensado efecto antidepresivo que recae en uno y en el mismo estéreo isómero.

Por lo anteriormente expuesto, el solicitante considera que no solamente la presente solicitud es novedosa considrando el arte previo citado por el examinador, sino que también tiene nivel inventivo de aplicación industrial.

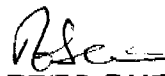
Por lo tanto, consideramos que el examinador no habría llegado a la materia de la presente solicitud al considerar D1 ~ D3, y menos consideramos que el estado del arte presenta anticipaciones cercanas a la materia reivindicada, ni existe un efecto técnico que permita evidenciar la novedad y nivel inventivo de la presente solicitud.

Teniendo en cuenta lo anterior solicitamos de manera atenta a su Despacho, tener en cuenta todos y cada una de las consideraciones expuestas anteriormente, al momento de estudiar el presente caso.

II. Petición:

Conforme a lo anterior, una vez atendidos los requerimientos y exigencias del examinador y al tener en cuenta los argumentos expuestos, solicito muy respetuosamente a su Despacho, continuar el trámite de rigor y de ser el caso se hagan las correspondientes observaciones con el ánimo de hacer lo pertinente dentro del presente trámite.

Atentamente,


HUMBERTO RUBIO CAMACHO
C.C. 17'192.062 de Bogotá
T.P. 50.007 Consejo Superior
de la Judicatura
COD. 4134

doi:10.1016/S0924-977X(00)80212-6

Copyright © 2000 Published by Elsevier Science B.V. All rights reserved.

Effectiveness of tramadol as antidepressant in the learned-helplessness model of depression

J. A. Micó, M. O. Rojas-Corrales, M. R. Moreno-Brea, A. Ortega-Alvaro, A. Roca-Vinardell and J. Gilbert-Rahola

Departamento de Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad de Cádiz, Spain

Available online 1 October 2001.

References

1. M.O. Rojas-Corrales, J. Gibert-Rahola and J.A. Micó, [Tramadol] induces [antidepressant]-type effects in mice. *Life Sci* **63** (1998), pp. PL175–PL180. [Article](#) | [PDF \(518 K\)](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(40\)](#)
2. E.E. Codd, R.P. Shank, J.J. Schupsky and R.B. Raffa, Serotonin and norepinephrine uptake inhibiting activity of centrally acting analgesics: structural determinants and role in antinociception. *J Pharmacol Exp Ther* **274** (1995), pp. 1263–1270. [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(97\)](#)

with placebo included tremor (5.3% vs 1.3%), nausea (5.3% vs 2.7%), somnolence (5.3% vs 0) and some extrapyramidal symptoms (EPS), including hyperkinesia (8% vs 0), hypertonia (4% vs 2.7%), abnormal gait (2.7% vs 0), dystonia (1.3% vs 0) and hypokinesia (1.3% vs 0). Extrapyramidal disorder occurred in 4% of patients in both groups and dyskinesia was observed in more placebo patients than risperidone patients (1.3% vs 0, respectively).

Conclusions: These observations support previous placebo-controlled data and indicate that risperidone (1–6 mg/day) is a well-tolerated and effective anti-manic agent for the treatment of bipolar disorder.

P.1.081 Regulation of 5-HT_{1A} and 5-HT₄ receptors in rat hippocampus by antidepressants and corticosterone

M. Bijak, A. Zahorodna, K. Tokarski. *Institute of Pharmacology, Polish Academy of Sciences, Smetna 12, Kraków, Poland*

Disturbances in the serotonin (5-HT) system and the limbic-hypothalamo-pituitary-adrenal axis (LHPA) have been implicated in the pathophysiology of depression. It is likely that functional interactions between corticosteroids and the limbic serotonergic system may provide a basis for hormonally-induced alterations in mood. It is well established that hippocampus is a central component of limbic circuitry that participates in the modulation of cognition, mood and behavior, and is involved in the control of the LHPA axis. Therefore, the hippocampus provides a unique environment to study the interplay between serotonergic system, antidepressants and corticosteroids.

Using extracellular and intracellular recording techniques *ex vivo* we studied changes in the reactivity of hippocampal pyramidal CA1 neurons to 5-HT and the 5-HT_{1A} and 5-HT₄ receptor agonists, 8-OH-DPAT and zacopride, respectively, evoked by repeated electroconvulsive shock (ECS), imipramine and corticosterone treatments. Rats were treated with ECS for one and ten days, with imipramine for 7, 14 and 21 days (10 mg/kg p.o., twice daily) and with corticosterone for 7 days (10 mg/kg s.c., twice daily), hippocampal slices were prepared two days after the last treatment. 5-HT and 8-OH-DPAT dose-dependently decreased the amplitude of population spikes evoked by stimulation of the Schaffer/collateral-commissural pathway and hyperpolarized CA1 cells. That effects were mediated by the 5-HT_{1A} receptor activation. The 5-HT₄ receptor activation by zacopride induced an increase in the population spike and a decrease in the slow after-hyperpolarization amplitudes. Both repeated ECS and imipramine enhanced the effects related to the 5-HT_{1A} receptor activation. The increased responsiveness to 5-HT and 8-OH-DPAT could not be attributed to a nonspecific enhancement of susceptibility to depressant agents since the responsiveness to baclofen and adenosine was not modified by the same treatments. The effects of the 5-HT₄ receptor activation were significantly attenuated by repeated ECS and imipramine. The action of imipramine on the responsiveness to the 5-HT_{1A} and 5-HT₄ receptor agonists was apparent already after a 7-day treatment and was further enhanced by a 14-day application, remaining at the same level in a group of animals treated for 21 days. Repeated corticosterone decreased the effects related to the 5-HT_{1A} receptor activation and enhanced the effects of the 5-HT₄ receptor activation. It is concluded that repeated treatment with imipramine changes the responsiveness of hippocampal CA1 neurons to the 5-HT_{1A}

and 5-HT₄ receptor agonists with a time course which correlates with the delayed onset of the therapeutic effect of antidepressants in humans. Moreover, these studies indicate that antidepressive treatments and corticosterone, which may constitute a model of a prolonged nonadaptable stress, have opposite effects on hippocampal responsiveness to the 5-HT_{1A} and 5-HT₄ receptor activation. Such an action results in an enhancement of the 5-HT-mediated inhibition by antidepressants and a reduction in the inhibitory effect of 5-HT by corticosterone which may be relevant to antidepressant/anti-anxiety and pro-anxiety effects, respectively, of both treatments.

Supported by a KBN grant 4-PO5A-092-14.

P.1.082 Effectiveness of tramadol as antidepressant in the learned-helplessness model of depression

J.A. Micó, M.O. Rojas-Correales, M.R. Moreno-Brea, A. Ortega-Alvaro, A. Roca-Vinardell, J. Gibert-Rahola. *Departamento de Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad de Cádiz, Spain*

Introduction: Monoamines have a very important role in depressive states. The involvement of opiates in affective disorders has also been suggested. In fact, a relationship between opioid and monoamine systems has been demonstrated to collaborate in the regulation of mood. In addition to μ -receptor agonism, several clinically effective opiate analgesics have different monoamine reuptake inhibitory properties (see Table 1). We have previously published an antidepressive-type effect of tramadol in a model of depression in mice (1). The aim of this study was investigate the effectiveness of ($\pm$)tramadol and S(-)methadone, two opiate analgesics with monoamine reuptake inhibitory properties, as antidepressant-like compounds in the learned helplessness paradigm, an experimental model of depression in rats.

Table 1: Inhibition of opioid binding and monoamine reuptake of some opiates (2) and imipramine.

Ki (nM)	($\pm$)Tramadol	S(-)Methadone	Imipramine
μ	2120	0.945	370
5-HT	992	14.4	21
NA	785	702	6.6

Methods: Male Wistar rats (250–300 g) were exposed to inescapable foot-shock and 48 hours later, they were submitted to a daily shuttle box session for three consecutive days. ($\pm$)Tramadol at doses of 10 and 20 mg/Kg, and S(-)methadone, at doses of 2 and 4 mg/Kg, were ip administered 20 minutes before each shuttle box session. ANOVA and Student-Newman Keuls tests were performed as statistical analysis, a $p < 0.05$ value was considered to be significant.

Results: ($\pm$)Tramadol, at 10 and 20 mg/Kg, and S(-)methadone, at 2 and 4 mg/Kg, were effective in reducing the number of failures in both the second ($p < 0.05$) and third ($p < 0.05$) shuttle box sessions. The effects of these drugs in the intertrial crossing were not significant ($p > 0.05$).

Conclusion: Racemic tramadol, which bind to μ -receptor and inhibit the reuptake of noradrenaline and serotonin, as well as S(-)methadone, which bind to μ -receptor and strongly inhibit the reuptake serotonin induced an antidepressant-like effect in

this model. Combined serotonin reuptake inhibitory properties together with μ -agonism may be the responsible of the positive effects.

References

- [1] Rojas-Corrales, M.O., Gibert-Rahola, J. and Micó, J.A. (1998) Tramadol induces antidepressant-type effects in mice. *Life Sci* 63, PL175-180
- [2] Codd, E.E., Shank, R.P., Schupsky, J.J. and Raffa, R.B. (1995) Serotonin and norepinephrine uptake inhibiting activity of centrally acting analgesics: structural determinants and role in antinociception. *J Pharmacol Exp Ther* 274, 1263-1270.

P.1.083 Effects of mirtazapine, paroxetine and their combination: A double-blind study in major depression

G. Debonnel, G. Gobbi, J. Turcotte, N. Boucher, C. Hébert, C. De Montigny, P. Blier. *Neurobiological Psychiatry Unit, McGill University, Montréal (Québec), Canada*

Selective serotonin (5-HT) reuptake inhibition (SSRI) and α_2 -adrenoceptor antagonism are two different pharmacological mechanisms used to achieve an antidepressant effect. Administered acutely SSRIs initially suppress 5-HT neuronal firing whereas an α_2 -adrenergic antagonist like mirtazapine enhances this parameter. Conversely, upon long-term administration, both agents increase 5-HT neurotransmission: mirtazapine by desensitizing α_2 -heteroreceptors located on 5-HT terminals and SSRIs via a desensitization of somatodendritic (5-HT_{1A}) and terminal (5-HT_{1B}) 5-HT autoreceptors. Thus, it could be expected that a combination of both medications could induce a more rapid and robust antidepressant effect than each medication administered alone.

In the present double-blind study, three groups of 20 patients suffering from major depression according to DSM IV criteria were randomly assigned of a 30 mg therapeutic daily dose of mirtazapine, a 20 mg therapeutic daily dose of the SSRI paroxetine or a combination of the same doses of the two antidepressant drugs for six weeks, after a one week drug-free period. Patients were assessed twice weekly during the first two weeks and weekly during the remainder of the study. After four weeks of treatment, patients on paroxetine or mirtazapine alone and not showing a sufficient clinical response (decrease of less than 30% on the Montgomery-Asberg rating scale for depression (MADRS) had their daily dose of medication increased by 50%. Following the 6-week trial, non-responders were proposed to participate in a two-week continuation period. During this period, under blind conditions, patients having received mirtazapine or paroxetine were given the combination of both drugs at the initial dosage, whereas patients already on the combination received the same drugs, at increased doses (mirtazapine 45 mg and paroxetine 30 mg). Mirtazapine and paroxetine blood level determinations were carded out at Days 0, 7, 28 and 42. Sixty-two patients were recruited as 2 patients dropped-out before day 4. Out of the 60 remaining patients, 55 completed the study. Preliminary results indicate that out of the 40 patients on one medication alone, 50% were considered as responders (decrease of the MADRS score > 50%) after 6 weeks. There was no difference in the number of responders between the paroxetine group and the mirtazapine group. Out of the 20 patients initially assigned to the combination of mirtazapine and paroxetine, 75% were considered as responders after 6 weeks of treatment, a proportion significantly higher than

the groups receiving only one medication. However, half of the patients considered as non-responders to a single medication, demonstrated at least a 50% of improvement compared to baseline, when switched for two weeks on the combination of the two medications. These results suggest that the combination of mirtazapine and an SSRI could induce a more robust antidepressant effect and could be efficacious in resistant depression.

P.1.084 Tianeptine versus dosulepine in the treatment of acute depressive disorders. A controlled study

J. Švestka, O. Synek. *Department of Psychiatry, Masaryk University, Brno, Czech Republic*

Tianeptine is a tricyclic antidepressant which, in contrast to other drugs from the same group, increases the 5-HT reuptake from the neuronal synapses in the brain. Its efficacy in depressive disorders was greater than that of placebo only in some parameters and it was found as efficient as imipramine, amitriptyline and mianserine, but the applied daily doses of the above-mentioned antidepressants were inadequately low (Švestka 1998). Tianeptine was as successful as fluoxetine in the study of Alby et al. (1993) but less effective in the trial of Guelfi et al. (1999).

The double blind comparison of the efficacy of tianeptine and dosulepine conducted by us included 40 in patients suffering from an acute episode of depression (ICD-10). Following a placebo interval lasting for 4.2 and 5.2 days in average, the patients were treated either by tianeptine in daily doses of 25-37.5 mg or by dosulepine in daily doses of 150-225 mg for 4 weeks. Patients' psychic state was quantified according to the HAM-D, MADRS and CGI scales prior to treatment and then repeatedly at one-week intervals; tolerability was assessed according to the DVP scale.

After the treatment by tianeptine and dosulepine a statistically significant reduction of the HAM-D and MADRS global scores occurred; dosulepine was significantly more effective and the onset of its effect faster. The number of patients successfully treated (the reduction in the global HAM-D score $\geq 50\%$ + the final HAM-D score < 10) reached 30% after tianeptine administration in contrast with the 65% after administering dosulepine ($p < 0.05$). Severity of depression according to CGI-I was also influenced more markedly by dosulepine than tianeptine; (CGI-I 1 + 2; $p < 0.02$). The lower antidepressant effect of tianeptine was reflected also by the lower number of successfully influenced items of HAM-D and MADRS scales.

Both tested antidepressants were well tolerated; the higher incidence of hand tremor ($p < 0.05$) and dryness in the mouth (non-significant) was observed after dosulepine while perspiration (nonsignificant) after tianeptine. Differences in affecting pulse rate, blood pressure, weight or the QT_c interval in the ECG record did not reach statistical significance either.

We may conclude that the more recent tianeptine and the rather classical dosulepine both had antidepressant effects, but treatment by dosulepine was significantly more effective, and both drugs were well tolerated.

References

- [1] Alby, J.M., Ferreri, M., Cabane, J. et al. (1993). Efficacy of tianeptine (Stablon) in the treatment of major depression and dysthymia, with somatic complaints. Comparative trial versus fluoxetine. *Ann. Psychiatry*, 8, 136-144.

274

Revista de Neuro-Psiquiatría 2002; 65: 187-201

CITOCROMO P-450 Y SU IMPORTANCIA CLÍNICA REVISIÓN ACTUALIZADA

Por ENRIQUE GALLI* y LUIS FEIJOO**

RESUMEN

El conocimiento del metabolismo oxidativo y la función desempeñada por las enzimas CYP es relativamente corto. Sin embargo, en los últimos 15 años ha crecido rápidamente permitiéndonos una base racional para interpretar y anticiparse a las interacciones medicamentosas. Se presenta una revisión actualizada recordando brevemente los conceptos generales del citocromo P-450, se hace un enfoque en el intervalo QTc como causa de muerte súbita y se enfatizan las interacciones medicamentosas de mayor importancia clínica incluyendo las que se presentan con algunos alimentos.

ABSTRACT

The knowledge of oxidative metabolism and the function perform by the CYP enzymes is relatively new. In the last fifteen years it has grown quickly allowing us a rational basis to explain and predict drug interactions. We present an update review, the general concepts of cytochrome P-450 are shortly revised, an approach in the QTc interval as cause of sudden death is presented and the most clinically important drugs interactions included some interactions with foods are emphasized.

PALABRAS-CLAVE : Citocromo P-450, interacción medicamentosa, inhibición-inducción.

KEY-WORDS : Cytochrome P-450, drugs interactions, inhibition-induction.

INTRODUCCIÓN

Hace algunos años se realizó una revisión de la familia del citocromo P-450¹. Debido a la magnitud de la información sobre accidentes muchos de ellos fatales y la aparición de nuevas drogas, intentamos de una manera

sencilla y práctica hacer una actualización de este concepto.

Los pacientes son cada día más conscientes acerca de la posible interacción de los medicamentos prescritos. Por lo tanto, debemos de conocer debidamente los posibles riesgos.

* Profesor Principal de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Presidente del Colegio Peruano de Neuropsicofarmacología. Lima-Perú.

** Profesor Auxiliar de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Secretario General del Colegio Peruano de Neuropsicofarmacología. Lima-Perú.

215
2150

El intervalo QT representa el tiempo que requiere la despolarización y repolarización de los ventrículos, esto se expresa como el tiempo desde el inicio de una despolarización cardíaca (onda Q) hasta la repolarización cardíaca (ondas RST) (Fig. 5).

El QT corregido o QTc son los valores corregidos en función de la frecuencia cardíaca.

La ecuación usada con mayor frecuencia para calcular el intervalo QTc es la fórmula Bazett:

$$QTc = \text{intervalo QT} / (\text{intervalo RR})^{1/2}.$$

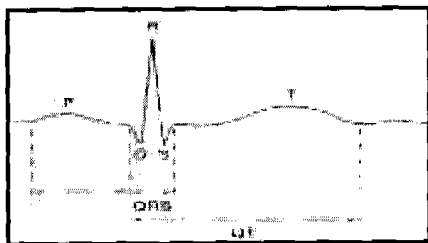


Fig. 5 Adaptado de Varios autores. Seguridad Cardíaca: Enfoque en la Prolongación QTc. Boletín Olanzapina 2001.

La fórmula Bazett es la estándar usada por la FDA en la determinación del intervalo QTc²⁶.

La prolongación QTc es un marcador identificable del riesgo de arritmias ventriculares, principalmente *torsades de pointes* (cambio continuo del vector QRS) que puede resultar en muerte súbita.

El QTc mayor a 450 mseg. para hombres y mayor a 470 mseg. para mujeres es motivo de preocupación y una prolongación mayor a los 500 mseg. indica un mayor riesgo de arritmia ventricular y muerte súbita^{27, 28}.

Entre los medicamentos asociados a una prolongación QTc, tenemos a la cisaprida, el pimozida, la terfenadina, el astemizol, la tioridazina, la clorpromazina, la ziprasidona, el haloperidol (en dosis altas y EV), los antidepresivos tricíclicos, el litio, el droperidol, el citalopram, la eritromicina, la quinidina^{29, 30}.

ENZIMAS CYP-450 XENOBIÓTICAS EN EL SER HUMANO

En la naturaleza existen más de 200 enzimas P-450, en el ser humano se han encontrado por lo menos 40 enzimas entre las que tenemos: 1A1, 1A2, 2A1, 2A3, 2B6, 2B7, 2B8, 2C8, 2C9, 2C10, 2C11, 2C19, 2D6, 2D7, 2D8, 2E1, 2F1, 3A3, 3A4, 3A5, 4B1, 4F11^{13, 31}.

Son seis las enzimas que juegan un importante rol en el metabolismo oxidativo xenobiótico: 1A2, 3A4, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1²¹.

1. CYP-2D6

Constituyen el 1.5% del total de enzimas P-450 del hígado, su gen está localizado en el cromosoma 22²¹, la actividad no cambia con la edad³² siendo ligeramente menor en la mujer³³. El 14% de los caucásicos tienen un alelo defectuoso autosómico recesivo (polimorfismo genético)³⁴. Se ha planteado la posibilidad que la deficiencia de estas enzimas podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades específicas causadas por la exposición ambiental a compuestos nocivos, por ejemplo, los sujetos con un déficit genético de CYP 2D6 pueden tener un mayor riesgo de enfermedad de Parkinson de aparición precoz debido a que carecen de esta barrera enzimática en el hígado para la entrada de una toxina dopaminérgica ambiental como es el metilfeniltetrahidropiridina (MPTP)³⁵.

La inhibición no siempre lleva a un aumento de la función, puede llevar a un déficit; por ejemplo, para que la codeína y el tramadol ejerzan su función analgésica, necesitan ser metabolizados por la enzima CYP 2D6 a su compuesto activo, si esta enzima se encuentra inhibida, entonces no habrá eficacia analgésica^{36, 37}.

La paroxetina, la fluoxetina y aún la sertralina son potentes inhibidores del CYP 2D6. Es inhibido débilmente por la fluvoxamina, nefazodona, venlafaxina, mirtazapina, clomipramina, amitriptilina, cimetidina, flufenazina, haloperidol, tioridazina, perfenazina, celecoxib^{20, 21}.

No tiene inductores conocidos. Son sustratos del CYP 2D6 la amitriptilina, clomipramina, imipramina, tioridazina, desipramina, fluoxetina, paroxetina, venlafaxina, mirtazapina, maprotilina, trazodona, bupropión, mianserina, haloperidol, clozapina, risperidona, quetiapina, remoxiprida, metoprolol, penbutolol, propranolol, timolol, codeína, tramadol, donepezil^{20, 21}.

2. CYP 3A4

Las enzimas CYP-3A4 están involucradas en el metabolismo de numerosas drogas. Del 25% al 30% de las enzimas P-450 en el hígado son 3A4 y más de la mitad de las enzimas P-450 de la pared intestinal son 3A4³⁸. La subfamilia 3A7 tiene su expresión en el útero y es reemplazada por 3A3, 3A4 y 3A5 rápidamente después del nacimiento. Estas subfamilias tienen una secuencia de aminoácidos y una función muy similar y son usualmente etiquetadas como una sola enzima: 3A4²¹. No tiene polimorfismo genético³⁹. Tiene su gen localizado en el cromosoma 7²¹. Su actividad es 20% mayor

en mujeres, de igual manera, su actividad es mayor en niños y en jóvenes^{33, 40}.

Inhibida fuertemente por la nefazodona, fluvoxamina, ketoconazol, claritromicina, eritromicina, ritonavir, jugo de toronja, la inhibición menos potente es causada por la fluoxetina, sertralina, cimetidina, diltiazem, etanol^{41, 47}.

Dos fallecimientos en 1997 fueron asociados a la combinación de pimozida con claritromicina⁴⁸.

Terfenadina fue retirada del mercado norteamericano en 1997, astemizol en 1999 por ser causantes de taquicardia supraventricular y/o *torsades de pointes*²¹.

Han sido reportados un total de 341 casos de arritmia cardiaca incluidos 80 casos fatales ocasionados por cisaprida la cual fue retirada del mercado norteamericano en julio del 2000⁴⁹.

Se ha reportado que 250 cc. de jugo de uva son suficientes para ocasionar un incremento significativo de los niveles de bloqueadores de los canales de calcio⁴¹.

Las enzimas 3A4, son inducidas por la carbamazepina⁵⁰, oxcarbazepina⁵¹, fenitoina, fenobarbital, primidona, rifampicina y rifabutina⁵², hierba de San Juan⁵³, dexametasona y prednisona⁵⁴, troglitazona⁵⁵.

Los medicamentos antiepilépticos son generalmente inductores y pueden reducir particularmente la eficacia de los anticonceptivos orales⁵⁶.

Son sustratos de la familia 3A4: clomipramina, amitriptilina, reboxetina, nefazodona, sertralina, tianeptina, venlafaxina, diazepam, alprazolam, midazolam, triazolam,

217

ARTÍCULO DE REVISIÓN



FARMACOLOGÍA DE LOS AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES OPIOIDES

Dr. Mario Villarejo-Díaz,* Dr. José Ramón Murillo-Zaragoza,† Dr. Hilario Alvarado-Hernández‡

RESUMEN

La investigación en el área de los receptores opioides y de los agonistas y antagonistas de los receptores de opioides es un proceso activo. El empleo de analgésicos opioides constituye la piedra angular de varias técnicas en anestesia, control del dolor postoperatorio y en las clínicas de dolor. En la práctica de la anestesia su administración debe ajustarse en el tiempo para coincidir con la estimulación anestésica y quirúrgica máximas y su uso en el tratamiento del dolor crónico y en las enfermedades terminales requiere del conocimiento farmacocinético y farmacodinámico esencial de estos agentes.

En esta revisión se presenta la información reciente sobre la farmacología de los analgésicos opioides agonistas y de sus antagonistas que se utilizan en anestesia y clínica del dolor. Se describen las tres familias de opioides endógenos; las encefalinas, endorfinas y dinorfinas, y se menciona su distribución y su interacción con los receptores de opioides. Se señalan las relaciones estructurales y función en el hombre de las tres clases principales de receptores de opioides: μ , κ y δ , lo mismo que las propiedades farmacocinéticas y fisicoquímicas de sus agonistas y antagonistas selectivos. Asimismo, se describen las características farmacodinámicas y los probables mecanismos de acción de los analgésicos opioides naturales, sintéticos, semisintéticos y de sus antagonistas. Finalmente, se mencionan los efectos indeseables y las principales interacciones farmacológicas de estos compuestos. Solamente se emplean los nombres genéricos de estos fármacos.

Palabras clave: Farmacología, farmacocinética, farmacodinamia, analgésico, opioides, receptores, agonista y antagonista.

ABSTRACT

Research in the area of opioid receptors and opioid receptor agonists and antagonists is an ongoing process. The use of opioids analgesics represents the mainstay of several anesthesia techniques, postoperative pain control and pain centers. In anesthesia their administration should be timed to coincide with the maximal surgical and anesthetic stimulation. Their are used in chronic pain treatment and other pain syndromes which requires the pharmacokinetic and pharmacodynamic essential knowledge of this drugs. This review presents an update information about opioid analgesics agonists and antagonists pharmacology that are used in anesthesia and pain centers. It describes three opioids endogenous families: enkephalins, endorphins and dynorphins, it also elucidate its distributions and interaction with opioid receptors.

Structural relations and functions in human of the three principal opioid receptors: μ , κ and δ are mentioned. At the same time emphasize agonists and selective antagonists pharmacokinetic and physicochemical properties. Pharmacodynamic characteristics and mechanism of action of natural opioid, synthetic, semisynthetic and antagonists drugs, are also explained. Finally, adverse effects and pharmacological interactions of this compounds are mentioned. Only generic drug names are used.

Key words: Pharmacology, pharmacokinetic, pharmacodynamic, opioid, analgesic, receptors, agonist and antagonist.

* Profesor Farmacología y Anestesia. División de Estudios Superiores Facultad de Medicina, UNAM-IMSS.

† Profesor del Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina, UNAM.

‡ Coordinador del Departamento de Anestesiología. Hospital Metropolitano. Grupo Ángeles.

Dirección para correspondencia:

Dr. Mario Villarejo Díaz. Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina, UNAM. Ciudad Universitaria, D.F.

278
244



vasculares son similares a los de la pentazocina por lo que hay que tener cuidado. Los agentes coadyuvantes para la anestesia balanceada en combinación con butorfanol aumentan la depresión miocárdica lo que es importante sobre todo en pacientes con afectación cardíaca, pero probablemente no tiene un significado clínico en pacientes sanos.

Nalbufina

La nalbufina es un agente agonista-antagonista y está relacionada estructuralmente con la oximorfona y con el antagonista naloxona.¹⁴ Actúa sobre los receptores "mu", produce efectos analgésicos por acción sobre los receptores "kappa" y es un antagonista moderadamente potente sobre los receptores "mu".³⁴ Se considera equipotente con la morfina de tal forma que una dosis de 10 mg de nalbufina intramusculares equivalen aproximadamente a 10 mg de morfina intramuscular. Tiene un período de latencia, pico y duración de acción similares a la de la morfina. Produce escasos efectos indeseables pero estos fundamentalmente son de origen psíquico.^{37,38} Puede producir síndrome de abstinencia en sujetos dependientes de agentes parecidos a la morfina (acción antagonista). El abuso potencial es similar al de la pentazocina. Teniendo en cuenta su baja incidencia de efectos colaterales psíquicos y la estabilidad hemodinámica que se ha encontrado con altas dosis se podría pensar en que fuese un fármaco efectivo para revertir la depresión ventilatoria de los agentes que actúan sobre los receptores agonistas "mu" manteniendo niveles razonables de analgesia. Se ha utilizado para antagonizar la depresión ventilatoria producida por dosis moderadas y altas de fentanilo.^{29,63} Altas dosis de 0.1-0.3 mg/kg/IV, se han utilizado para antagonizar la depresión respiratoria inducida por los opioides en pacientes no cardíacos sin efectos adversos.⁶³ En cirugía cardíaca en el postoperatorio se han utilizado dosis crecientes de 15 mg/kg y han disminuido la PaCO₂ por debajo de 50 mm Hg facilitando la extubación de los pacientes en las unidades de cuidados intensivos a la vez que se ha mantenido una analgesia adecuada. El cuadro 3 (ver antes), destaca las características farmacocinéticas y fisicoquímicas de la nalbufina.

Buprenorfina

La buprenorfina es un agonista parcial de los receptores "mu", es un fármaco altamente lipofílico y puede ser administrada por vía sublingual, intramuscular o intravenosamente. Es 25-50 veces más potente que la morfina y produce analgesia y otros efectos sobre el SNC similares cualitativamente a los de la morfina.^{5,14} Dosis intramusculares de 0.4 mg equivalen a 10 mg de morfina.

Tiene un período de latencia lento, un efecto prolongado, un pico de depresión respiratoria que puede aparecer después de las 3 horas. En el cuadro 3 se observan las propiedades farmacocinéticas y fisicoquímicas de la buprenorfina.

La depresión de la respiración y otros efectos de la buprenorfina pueden ser prevenidos por la administración previa de naloxona. Sin embargo, como la buprenorfina disocia muy lentamente de los receptores "mu" incluso con altas dosis de naloxona no se podrían revertir los efectos de la buprenorfina una vez que se hayan producido. El antagonismo de la depresión ventilatoria ha sido restablecida mediante los efectos estimulantes del doxapran, pero la infusión puede ser necesaria, teniendo en cuenta los efectos prolongados de la buprenorfina. No se usa como anestésico único pero puede ser importante como complemento en la anestesia balanceada y para el tratamiento del dolor postoperatorio. Debido a su acción parcial sobre los agonistas "mu" y a su lenta disociación del receptor la buprenorfina puede limitar el efecto de los agentes parecidos a la morfina cuando se dan conjuntamente con ésta. Por lo tanto puede no ser una buena premedicación cuando se van a utilizar durante la anestesia agonistas del tipo "mu". Sus efectos hemodinámicos son moderados, incluso en pacientes con afectación cardiovascular generalmente produce una disminución de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial. La incidencia de efectos psicomiméticos es baja y el síndrome de abstinencia es similar al producido por la morfina. Se ha utilizado también como analgésico por la vía epidural con efectos similares a los de la morfina.⁶⁴

Dezocina

La dezocina es una aminotetralina con acciones agonista-antagonista; su potencia y la duración de su efecto son semejantes a los de la morfina.⁶⁵ Tiene un período de latencia más rápido y una duración ligeramente más corta que la de la morfina. Sin embargo, a diferencia de la morfina, incrementos de la dosis por arriba de 30 mg no producen depresión respiratoria progresiva. En sujetos adictos sus efectos subjetivos son semejantes a los de los opioides agonistas de los receptores mu. Otros efectos indeseables son similares a los de la morfina, aunque la dezocina parece no liberar histamina en dosis bajas.^{14,64,65} Algunas de las características farmacocinéticas de la dezocina se presentan en el cuadro 3.

Tramadol

El tramadol es un nuevo analgésico opioide sintético análogo de la codeína. La estructura química del tramadol y de la codeína se muestran en la figura 10. Este agente muestra características farmacológicas intere-

219
252

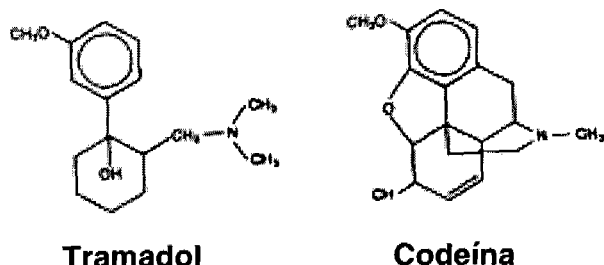


Figura 10.

santes; produce analgesia mediante un doble mecanismo que implica una acción agonista débil sobre los receptores μ y por otro lado produce bloqueo de la recaptura de noradrenalina y serotonina en el sistema nervioso central.^{64,66} Sin embargo, el mecanismo de acción del tramadol no está completamente entendido. Debido a que este agente muestra una débil afinidad por los receptores μ y además inhibe la recaptura de noradrenalina y serotonina, se ha postulado que el tramadol produce en parte analgesia por mecanismos directos (sobre receptores μ) e indirectos mediante la activación de los receptores alfa 2 adrenérgicos a través de la inhibición de la recaptura de noradrenalina.⁶⁶ La activación de los receptores alfa 2 adrenérgicos producida por tramadol podría actuar sinérgicamente con la activación de los receptores opioides y explicar sus efectos analgésicos. En apoyo de esta hipótesis, se basa el hecho de que tanto los antagonistas selectivos de los receptores opioides (naloxona), como los antagonistas de los receptores alfa 2 adrenérgicos (fentolamina) bloquean las acciones analgésicas del tramadol.

El tramadol fue desarrollado para su administración oral e intravenosa y tiene las siguientes características farmacocinéticas: tramadol es metabolizado por el sistema del citocromo p450 a O-desmetil tramadol, metabolito activo (M1) que muestra una mayor afinidad que la molécula madre por los receptores opioides, y con ello contribuye a los efectos analgésicos globales del tramadol.⁶⁶ El tiempo de vida media beta de eliminación ($T_{1/2}$ beta) es de 5 horas para el tramadol, pero su metabolito primario activo M1 tiene una vida media beta de eliminación de 9 horas. El pico máximo de concentración en plasma es a las 2 horas después de su administración oral, su biodisponibilidad es de aproximadamente 68%.

Las ventajas del tramadol comparado con los opioides tradicionales radica en el perfil de sus efectos

secundarios.^{14,64,66} Varios estudios han demostrado que el tramadol presenta menor depresión respiratoria que la morfina. Tramadol puede causar náuseas, vómitos y constipación, pero en menor grado que los demás analgésicos opioides empleados en anestesia y clínica del dolor. Sin embargo, se han reportado convulsiones después del uso de tramadol, por tanto, no debería ser utilizado en pacientes con antecedentes de enfermedad convulsiva. El tramadol es una buena alternativa frente a los opioides tradicionales y ante los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) en el tratamiento del dolor moderado.⁶⁷ En el tratamiento del dolor severo la morfina es superior al tramadol. Sin embargo, la dificultad para conseguir preparados de morfina en nuestro país, así como el riesgo potencial de abuso y efectos indeseables, convierten al tramadol como una buena alternativa versus analgésicos opioides más potentes, sobre todo si se toma en cuenta que es un medicamento no controlado, con bajo potencial de abuso y además, se dispone de presentaciones para administración parenteral, oral y de acción prolongada (retard).

Meptazinol

El meptazinol es un opioide agonista-antagonista con una potencia de la décima parte de la morfina para producir analgesia, sin embargo, su acción es un poco más breve que la morfina.⁶⁸ El meptazinol tiene también acciones colinérgicas que pueden contribuir a sus efectos analgésicos. La naloxona antagoniza sus efectos analgésicos y puede desencadenar síndrome de supresión en animales de laboratorio que se han hecho dependientes a los agonistas μ .

El potencial de abuso del meptazinol es menor que el de la morfina, sin embargo, aparecen efectos distórficos indeseables cuando se incrementan las dosis.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES OPIOIDES

Modificaciones mínimas en la estructura molecular de la morfina (ver antes relaciones estructura-actividad) permite la obtención de agentes antagonistas competitivos para todos los efectos farmacológicos (incluyendo la analgesia) de los analgésicos opioides agonistas del tipo de la morfina y de los fármacos sintéticos y semisintéticos.^{14,16,19} Fundamentalmente existen dos: la naloxona (Nx) y la naltrexona (Ntx), ambas sustancias carecen de actividad agonista, pero como antagonistas presentan una fuerte afinidad para los receptores " μ " y menor grado para los receptores " κ " y " δ ".

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

Radicación No. 05 3430

Clasificación Internacional (IPC): A 61 K ³¹/₁₃₅ // A 61 P ²⁵/₀₄

Concepto Técnico No. 3342

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 6 a 32
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 33 a 36
Folios: 122 a 124 Memorial de 30/01/2009
Folios: 160 y 161 Memorial de 13/05/2009
- 1.3. Datos PCT: Solicitud Internacional: PCT/EP03/007720
Capítulo II
Fecha Sol. Internacional: 16/07/2003
Publicación. Internacional: WO04/009067
Fecha Pub. Internacional: 29/01/2004
Fecha Inicio Fase Nacional: 19/02/2005
Fecha Sol. Nacional: 18/01/2005
- 1.4. Prioridad: DE10233048.4 de 19/07/2002
- 1.5. Respuesta del solicitante: Folios: 119 a 124 Memorial de 30/01/2009
Folios: 131 a 161 Memorial de 13/05/2009
Folios: 206 a 210 Memorial de 08/09/2009

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud

Compuestos del 1-fenil-2-dimetilamino-metil-ciclohexano para la terapia de sintomatología depresiva, dolor e incontinencia

Reivindicaciones

Reivindicaciones 1 y 2: Se reivindican compuestos del 3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol caracterizados porque se eligen de la siguiente lista:

Éster sulfúrico del mono-[3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenilo]
 Éster sulfúrico del mono-(1R,2R)-[3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenilo]
 3-(2-metilaminometil-ciclohexil)-fenol
 (1R,2R)-3-(2-metilaminometil-ciclohexil)-fenol
 N-óxido de 3-(2-metilaminometil-ciclohexil)-fenol
 N-óxido de (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol
 Ácido 6-[3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenoxi]-3,4,5-trihidroxi.tetrahidropiran-2-carboxílico
 4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-catecol
 3-(2-aminometil-ciclohexil)-fenol
 (1R,2R)-3-(2-aminometil-ciclohexil)-fenol
 4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-bencen-1,2-diol
 (1R,2R)-4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-bencen-1,2-diol
 C-[2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil]-metilamina
 (1R,2R)-C[2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil]-metilamina
 [2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilmetil]-metil-amina
 (1R,2R)-[2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilmetil]-metil-amina
 N-óxido de [2-(3-metoxi-fenil)ciclohexilmetil]-dimetil-amina
 N-óxido de (1R,2R)-[2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilmetil]-dimetil-amina

Reivindicación 3: Se reivindican composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos.

Sustento Descriptivo

El objeto de la invención se relaciona con metabolitos de la [2-(3-metoxifenil)-ciclohexil-metil]-dimetilamina como bases libres u/o en forma de sales fisiológicamente admisibles, medicamentos que las contienen, así como el empleo de la [2-(3-metoxifenil)-ciclohexil-metil]-dimetilamina y sus metabolitos para preparar un medicamento para el tratamiento de depresiones y procedimientos para el tratamiento de depresiones.

La base del efecto antidepresivo es la supresión de la reabsorción de noradrenalina y serotonina, por tal motivo, el objetivo de la presente invención es encontrar sustancias, en especial sustancias opioides que sean adecuadas para el tratamiento de las depresiones y en especial aquellas que combinen este efecto con un efecto analgésico.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K³¹/135// A 61 P²⁵/04** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

3. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 19/07/2002, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta.

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US5733936	"6-dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexane compounds as pharmaceutical active ingredients"	31/03/1998

D2	DE19525137	"6-dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen als pharmazeutische wirkstoffe"	16/01/1997
D3	Artículo*	"Tramadol induces antidepressant-type effects in mice"	16/11/1998

Anterioridades D1 y D2 en los folios 162 a 175, anterioridad D3 en los folios 195 a 198

Artículo. Rojas M. O., Gibert-Rahola J., Micó J.A. "Tramadol induces antidepressant-type effects in mice". Pharmacology letter. Department of Neuroscience, Neuropsychopharmacology Unit, Spain. 16/11/1998. Elsevier Science Inc.

4. Respuesta a los argumentos del señor solicitante:

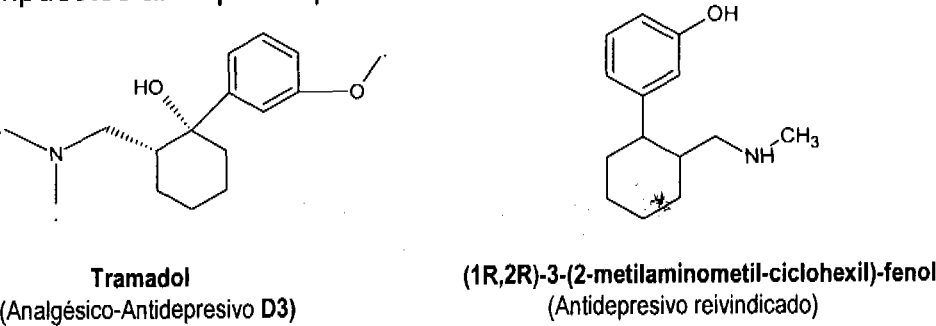
Mediante memorial de fecha 08/09/2009 el señor solicitante argumenta lo siguiente:

- "D1 y su solicitud de prioridad D2, que ya estaban citadas en la presente solicitud (cf. WO2004/009067, página 13, párrafo 4) describen la síntesis de ciertos compuestos tales como 3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol.

Sin embargo, no hay mención de los compuestos de la presente reivindicación 1 y su utilidad en el tratamiento de la depresión, se deja sólo para el tratamiento combinado de la depresión y el dolor. El tratamiento de la depresión ni siquiera se menciona en las referencias del arte previo citado".

De este modo, el examinador tan solo hace la dependencia de la descripción de D3, que se relaciona con los efectos tipo antidepresivo inducidos por Tramadol en ratones. Sin entregar una explicación detallada de su posición, el Perito luego declara que este arte previo, en particular el compuesto Tramadol, podría estar más cercano de la presente invención reivindicada que de la presentada en nuestra respuesta al 2º concepto técnico, estando una vez más en desacuerdo con los planteamientos del examinador".

Al respecto es preciso señalar la similitud estructural tan evidente entre el compuesto Tramadol y el grupo de especies químicas que reivindica el señor solicitante, para ello se remite al contenido de la tabla 1 en la que se ha incorporado la representación estructural de las denominaciones IUPAC reivindicadas junto a las de los compuestos anticipados por el estado del arte.



Esta Superintendencia se permite señalar al señor solicitante que a partir de la comparación estructural es evidente que las diferencias son mínimas entre los compuestos del estado del arte, tal es el caso de Tramadol (revelado por D3) y aquellos publicados en D1 o en D2. Pero además de las mínimas diferencias estructurales es evidente que éstas no son la causa de un efecto inesperado, por el contrario, el estado del arte se anticipó a la determinación del efecto antidepresor atribuido a los núcleos que presentan anillos de ciclohexil-fenol.

Con sus argumentaciones el señor solicitante obvia el contenido de la publicación D3 que claramente menciona la actividad antidepresora de Tramadol, aún cuando existe

bibliografía que le atribuye al fármaco una actividad dual, sin embargo esta situación no es óbice para afirmar que sus elementos estructurales constituyen un claro indicio de la falta de altura inventiva de los compuestos reivindicados, toda vez que los compuestos definidos en la cláusula 1 conservan el mismo núcleo estructural de Tramadol y nada en la divulgación aportada señala que los compuestos reivindicados sólo presenten actividad antidepresora y marcada selectividad terapéutica frente a una sola patología, ya que como a continuación se evidencia estas sustancias actúan en los mismos neurotransmisores sobre los que actúa Tramadol.

De la lectura del folio 7 de la divulgación se evidencia claramente las contradicciones en las que incurre el solicitante, en cuanto a la actividad que se atribuye a los compuestos reivindicados:

"Junto con el verdadero efecto antidepresivo, la supresión de la reabsorción de noradrenalina y serotonina también causan un efecto analgésico independiente, en el que las vías de supresión de dolor se activan en el plano de la espina dorsal".

(...) Sería especialmente valioso, entonces, en esta indicación, en especial en el tratamiento de depresiones y también en combinación con la terapia del dolor, que una sustancia opioide con un componente relativamente enérgico supresor de la absorción de la NA y/o de la 5-HT, tuviera un efecto antidepresivo (por ejemplo, determinado en un modelo de comportamiento experimental animal adecuado)".

"Por consiguiente, la tarea de la presente invención es encontrar sustancias, en especial sustancias opioides que sean adecuadas para el tratamiento de las depresiones, y en especial aquellas que combinen este efecto con un efecto analgésico" (Primer párrafo del folio 8 de la memoria descriptiva)

Así las cosas, el solicitante es consciente que esta clase de sustancias con estructura 2-(3-metoxifenil)-ciclohexil-metil)-dimetilamina presentan actividad dual, tanto en el caso de los compuestos reivindicados como en el caso de los antecedentes técnicos sobre actividad del fármaco Tramadol y sus análogos estructurales.

- Con respecto a la actividad de los metabolitos de Tramadol el señor solicitante argumenta lo siguiente: *"Los compuestos ahora reivindicados son considerados como metabolitos del compuesto 3-(2-fimryilamino metil-ciclohexil)-fenol, es decir, metabolitos del compuesto fenólico que no tiene un grupo metilo en el átomo de oxígeno del anillo de benceno y por tanto debe considerarse su nivel inventivo y aplicación".*

"Sin embargo, en el Tramadol, el grupo OH fenólico está ligado a un grupo metilo. Un comparador y arte previo más cercano, en el sentido de una comparación estructural para los presentes compuestos reivindicados, serían por lo tanto el metabolito M1 (O-desmetil)-Tramadol".

"Según se aprecia en la tabla anterior, el metabolito M1 no tiene un componente de acción antidepresiva significativa (ni de inhibición de reabsorción de NA ni de inhibición de reabsorción de 5-HT). Si no, dichos componentes de acción antidepresiva sólo se observan en los enantiómeros del compuesto Tramadol (es decir, el compuesto con un grupo de éter de metilo). El (-)-Tramadol muestra actividad relacionada con la inhibición de reabsorción de NA (Ki 0,6µM) y el (+)-Tramadol muestra actividad relacionada con la inhibición de reabsorción de 5-HT (Ki 0,87 µM)".

“Aplicando las reglas de la relación estructura-actividad, la estructura más cercana que podría esperarse que mostrara adecuadamente alguna actividad antidepresiva significativa debiera ser el éter de metilo de (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil-fenol en lugar del (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol mismo. En consecuencia, los metabolitos reivindicados (sin el grupo metilo) debieran ser un potente analgésico opioide sin efecto antidepresivo. Sin embargo, según se muestra en la presente solicitud, el (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol muestra un potente efecto antidepresivo. Sólo por este razonamiento, la materia de las reivindicaciones debe ser considerada como no obvia con relación al arte previo citado”.

Al respecto es preciso señalar que la bibliografía técnica relacionada con el tema del efecto antidepresivo atribuido a Tramadol¹ presenta algunos datos de efectividad que deben ser objeto de análisis a la luz de los que aporta el señor solicitante en su memorial de respuesta:

Datos aportados por el señor solicitante (folio 208):

Tabla A.

	5-HT reabsorción Ki (µM)	NA reabsorción Ki (µM)
Tramadol (+)- enantiómero	0,87	6,90
Tramadol (-) enantiómero	4,80	0,60
M1, (+) enantiómero	7,50	28,40
M1, (-) enantiómero	43,00	1,80

Datos revelados por la bibliografía técnica¹ relacionada con la actividad de Tramadol (folio 212):

Tabla B.

Ki (nM)	(±)Tramadol
µ (receptor opiáceo)	2120 nM ≈ 2,120µM
5-HT	992 nM ≈ 0,992µM
NA	785 nM ≈ 0,785µM

Como se aprecia, el agente activo Tramadol presenta una efectividad significativa como inhibidor del receptor opiáceo (µ) y como bloqueante de la recaptación de las monoaminas sinápticas: noradrenalina (NA) y serotonina (5-HT) cuando se administra como mezcla racémica, como se evidencia en la tabla B.

Los valores de afinidad (Ki) permiten demostrar que ±Tramadol en su forma racémica presenta un gran componente de acción antidepresiva, dado que su Ki de afinidad por el receptor presináptico para serotonina es de 0,992µM, mientras que para el receptor presináptico de noradrenalina es de 0,785µM (ver Tabla B), por lo que no es cierto que este componente de acción antidepresiva sea exclusivo para los enantiómeros (+) ó (-) según los ensayos *in vitro* revelados por la bibliografía técnica.

Por otra parte, es bien sabido que el fármaco Tramadol experimenta *in vivo* metabolismo hepático de primer paso de tipo estereoselectivo, por formación de un O-desmetilado y un N-desmetilado. El enantiómero (-) experimenta una O-desmetilación, mientras que el enantiómero (+) experimenta N-desmetilación. De los once (11) metabolitos diferentes que se producen el metabolito M1 presenta actividad analgésica, es decir, el O-desmetilado.

La metabolización es causada por la enzima CYP2D6² y según los datos que se reportan en la tabla A para el metabolito M1 (O-desmetilado) de Tramadol es decir, el

¹ Micó J.A. et al. “Effectiveness of Tramadol as antidepressant in the learned-helplessness model of depression”. Departamento de Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad de Cádiz. España. Octubre 2001. Elsevier Science B.V. Folios 211 a 213.

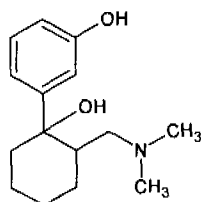
² Galli, Enrique et al. “Citocromo P-450 y su importancia clínica”. Revista de Neuro-Psiquiatría 2002; 65: 187-201. Un valor menor de la Ki de la reabsorción de norepinefrina indica una mayor afinidad de la unión con los

producido por biotransformación del enantiómero (-), existe un valor de afinidad K_i de 43,00 μM para el receptor presináptico de serotonina (5-HT) y un valor de 1,08 μM para noradrenalina (NA). Es decir, presenta afinidad al receptor presináptico de NA y por ende actúa como antidepresor, pero su afinidad es prácticamente nula frente al receptor presináptico que actúa como sitio de reabsorción de la (5-HT) (ver Tabla A).

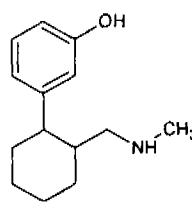
Con respecto al enantiómero M1 (+), es decir, el N-desmetilado, el señor solicitante reporta un valor de K_i de 7,50 μM para la inhibición del receptor presináptico que actúa como sitio de reabsorción de serotonina (5-HT) y un valor de K_i de 28,40 μM para el receptor presináptico de noradrenalina (NA). Es decir, el sustrato prácticamente no se enlaza al receptor y su antagonismo con el mecanismo de recaptación de monoaminas es prácticamente nulo.

Con base en los datos de la tabla A para M1 (-) esta Superintendencia concluye que el metabolito O-desmetilado de Tramadol presenta afinidad por el receptor presináptico de NA ya que la K_i es de 1,8 μM . Sin embargo, se permite señalar que el planteamiento del señor solicitante no es claro toda vez que no considera relevantes los efectos del metabolito O-desmetilado de Tramadol, es decir de aquel que presenta el grupo -OH libre y que presenta actividad antidepresiva, dada su capacidad para bloquear la recaptura de noradrenalina y serotonina³, aún cuando todos los agentes seleccionados para efectos del contenido de la cláusula 1 presentan -OH libres, por lo que bajo su planteamiento los metabolitos que reivindica tampoco deberían ser considerados como buenos agentes antidepresores.

Esta situación evidencia la existencia de contradicciones evidentes en los argumentos que presenta el señor solicitante, ya que los datos que se presentan en la Tabla A corroboran lo afirmado por esta Superintendencia, en el sentido que las monoaminas derivadas del núcleo ciclohexil-fenol presentan marcados efectos antidepresores, además de la evidente similitud estructural entre los metabolitos reivindicados y la estructura del metabolito M1 (-) de Tramadol.



M1 (-) enantiómero Tramadol
O-desmetilado



3-(2-metilaminometil-ciclohexil)-fenol
Compuesto reivindicado (ver folio 160)

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D. 486)

5.1 Nivel inventivo (artículo 18 D. 486)

El nivel inventivo del objeto reclamado se evaluó por comparación entre las características esenciales de los compuestos definidas en el pliego reivindicatorio y las anticipaciones más cercanas reveladas por el estado del arte.

- Se reivindican compuestos del 3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol caracterizados porque se eligen de la siguiente lista:

receptores de norepinefrina. Folios 214 a 216.

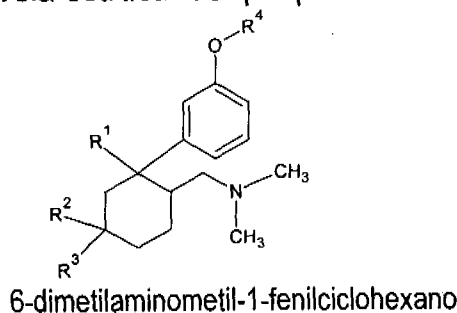
³ Villarejo Díaz Mario, Murillo-Zaragoza José Ramón, Alvarado-Hernández Hilario. "Farmacología de los agonistas y antagonistas de los receptores opioides". Artículo de Revisión. Educación e Investigación Clínica. Vol 1, Núm. 2, Mayo-Agosto 2000, Páginas 106-137. Folios 217 a 219.

- 1) Éster sulfúrico del mono-[3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenilo]
- 2) Éster sulfúrico del mono-(1R,2R)-[3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenilo]
- 3) 3-(2-metilaminometil-ciclohexil)-fenol
- 4) (1R,2R)-3-(2-metilaminometil-ciclohexil)-fenol
- 5) N-óxido de 3-(2-metilaminometil-ciclohexil)-fenol
- 6) N-óxido de (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol
- 7) Ácido 6-[3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenoxi]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropiran-2-carboxílico
- 8) 4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-catecol
- 9) 3-(2-aminometil-ciclohexil)-fenol
- 10) (1R,2R)-3-(2-aminometil-ciclohexil)-fenol
- 11) 4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-bencen-1,2-diol
- 12) (1R,2R)-4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-bencen-1,2-diol
- 13) C-[2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil]-metilamina
- 14) (1R,2R)-C[2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil]-metilamina
- 15) [2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilmetil]-metil-amina
- 16) (1R,2R)-[2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilmetil]-metil-amina
- 17) N-óxido de [2-(3-metoxi-fenil)ciclohexilmetil]-dimetil-amina
- 18) N-óxido de (1R,2R)-[2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilmetil]-dimetil-amina

- El estado del arte previo a la invención presenta los siguientes documentos:

Anterioridad D1:

La publicación D1 revela estructuras que presentan el núcleo:

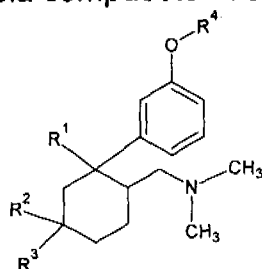


Dentro de las especies más representativas el documento D1 señala las siguientes:

- a) (+) -(1R,2R)-[2-cloro-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilmetil]-dimetil-amina clorhidrato (ejemplo 3)
- b) (-)-(1R,2S)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol clorhidrato (ejemplo 10)
- c) (+)-(1R,2R,5S)-3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-5-metil-ciclohexil)-fenol clorhidrato (ejemplo 25)

Anterioridad D2:

La publicación D2 revela compuestos derivados del núcleo:



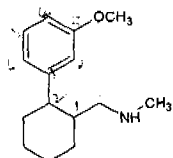
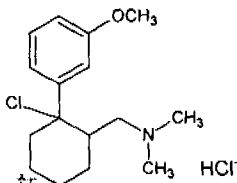
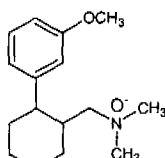
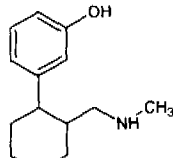
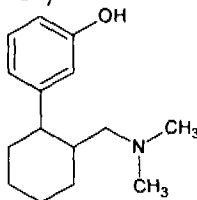
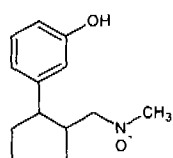
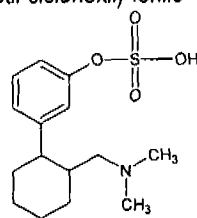
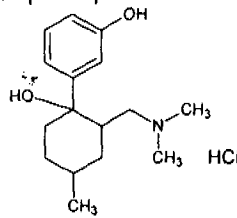
Y entre otros los siguientes compuestos:

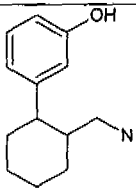
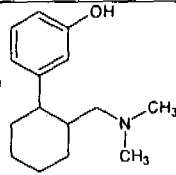
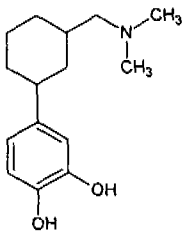
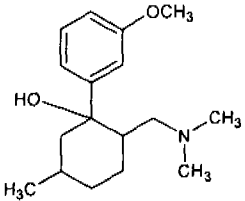
- a) (+)-(1S,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol clorhidrato (ejemplo 9)
 b) (+)-(1R,2R,5S)-2-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-5-metil-ciclohexanol (ejemplo 24)

Identificación de las diferencias técnicas

De esta manera, al evaluar los elementos característicos de la materia reivindicada, en especial, los grupos químicos funcionales y la estructura de los compuestos es posible concluir que entre ellos las diferencias estriban en la clase de sal que se forma y en algunos casos en las sustituciones tipo halógeno (Cl-) que de manera adicional se reportan en el documento **D1** para sustancias estructuralmente similares. Y en la ausencia o presencia de grupos metilo como sustituyentes del grupo amino.

Tabla 1. Comparación de elementos técnicos

No.	Compuestos Reivindicados	Compuestos revelados en D1 y D2
16	(1R,2R)-[2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilmetil]-metil-amina 	(+)-(1R,2R)-[2-cloro-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilmetil]-dimetil-amina clorhidrato (ejemplo 3 publicación D1) 
17	N-óxido de [2-(3-metoxi-fenil)ciclohexilmetil]-dimetil-amina 	
4	(1R,2R)-3-(2-metilaminometil-ciclohexil)-fenol 	(-)-(1R,2S)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol clorhidrato (ejemplo 10 publicación D1) 
5	N-óxido de 3-(2-metilaminometil-ciclohexil)-fenol 	
2	Éster sulfúrico del mono-(1R,2R)-[3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenilo] 	(+)-(1R,2R,5S)-3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-5-metil-ciclohexil)-fenol clorhidrato (ejemplo 25 publicación D1) 
10	(1R,2R)-3-(2-aminometil-ciclohexil)-fenol	(+)-(1S,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol clorhidrato (ejemplo 9 publicación D2)

		
12	(1R,2R)-4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-bencen-1,2-diol 	(+)-(1R,2R,5S)-2-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-5-metil-ciclohexanol (ejemplo 24 publicación D2) 

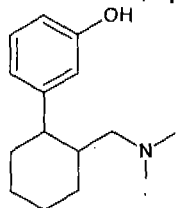
Con respecto al documento **D2** la diferencia estriba en la información adicional sobre la estereoisomería de las estructuras y a la incorporación de grupos dimetilo sobre el grupo amino que sustituye la estructura anular de los ciclohexil-fenoles, así como la presencia o ausencia de grupos -OH adicionales sobre el anillo de ciclohexano.

Sin embargo, dichas diferencias no parecen conferir un efecto técnico inesperado, por cuanto, en los documentos se reporta la actividad analgésica y nociceptiva de las estructuras derivadas del núcleo de fórmula: dimetilaminometil-1-fenil-ciclohexano, tal y como se indica en la publicación **D1**.

El documento **D2** por su parte, señala la actividad analgésica de las estructuras, pero con efectos secundarios disminuidos respecto de otros analgésicos como los opioides (ver folio 191 correspondiente al documento **D2**).

Del problema técnico objetivo y el efecto:

La materia reivindicada en los folios 160 y 161 versa sobre compuestos de la 2-(3-metoxifenil)-ciclohexil]-metil-dimetil-amina, que conservan la estructura:

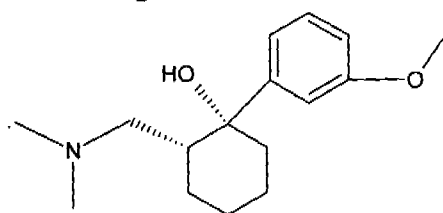


Y que presentan actividad farmacológica dual, como agentes antidepresivos y como agentes analgésicos (ver folio 7 de la memoria descriptiva). Lo anterior, gracias a su capacidad de modular la actividad del receptor 5HT.

El problema técnico planteado estriba en la necesidad de diseñar estructuras que presenten actividad dual como antidepresivos y analgésicos, especialmente porque para el tratamiento de la depresión generalmente se administran combinaciones de antidepresores con analgésicos opioides con el fin de conseguir una disminución efectiva en la absorción de noradrenalina y 5-hidroxi-triptamina. Precisamente para solventar esta necesidad se diseñaron compuestos que presentan actividad dual.

Al respecto es preciso señalar que en el estado del arte existe evidencia clara de actividad dual de compuestos como Tramadol, cuyo núcleo básico es similar al los compuestos reivindicados por el señor solicitante, para ello se remite al sei solicitante al contenido del documento **D3**, en el que se publica un estudio realiza

en ratones para comprobar la actividad antidepresora del compuesto. El agente activo Tramadol presenta los siguientes elementos estructurales y funcionales:



Estructura molecular de Tramadol

Así las cosas, el estado del arte se aproximó a la actividad dual de estructuras como las reivindicadas por el señor solicitante desde la década del 90, motivo por el cual esta Dependencia considera que al combinar las enseñanzas que en conjunto revelan los documentos [D1 y D3] o [D2 y D3] es posible derivar los elementos técnicos característicos de los compuestos reivindicados por el solicitante, toda vez que los compuestos revelados por el estado del arte cumplen a cabalidad la premisa de ser derivados de 2-(3-metoxifenil)-ciclohexil]-metil-dimetil-amina y de presentar actividad como antidepresores y analgésicos, es decir, el efecto técnico perseguido mediante el diseño de estructuras análogas al Tramadol.

Y dado que el estado del arte presenta anticipaciones cercanas a la materia reivindicada y no existe un efecto técnico inesperado derivado de las diferencias estructurales encontradas que permita evidenciar el salto cualitativo en la regla técnica, esta Dependencia considera que una persona versada en la materia había podido diseñar moléculas como las reivindicadas por el señor solicitante, toda vez que existe amplia evidencia en documentos y publicaciones científicas tanto del grupo farmacofórico de los compuestos como de la actividad dual de análogos del Tramadol.

Por las razones expuestas esta Dependencia reitera que la materia objeto de estudio carece de altura inventiva, motivo por el cual incumple con las disposiciones normativas del artículo 18 de la Decisión 486.

6. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones: 1 a 3 (folios: 160 y 161)

Bogotá, D.C., 28/09/2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 3342

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202044