

DESCRIPCIÓN

(R)- PIRLINDOLE Y SUS SALES ACEPTABLES PARA USO FARMACÉUTICO EN MEDICINA

Campo de la invención

La presente invención se refiere a enantiómetro (R)- pirlindole o sus sales aceptables farmacéuticamente, así como las composiciones que comprende la misma para su uso en el tratamiento y la prevención del dolor.

Antecedentes

El tratamiento de condiciones de dolor es de suma importancia en la medicina, lo que conduce a una necesidad mundial de terapias adicionales para su tratamiento y prevención.

El dolor es el síntoma más común por el cual los pacientes buscan atención médica. Aunque no existe una definición exacta puede ser definido como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial, o descrito en términos de tal daño (Asociación Internacional para el Estudio del Dolor, IASP).

El dolor es un síntoma muy relevante que presenta una compleja patogénesis. Su presencia es descrita en un gran número de síndromes y enfermedades en la medicina. En las formas graves, el dolor se traduce en discapacidad de diversa índole, dificultad para realizar actividades diarias, interferencias con el estado de ánimo, el desempeño profesional y las relaciones sociales.

Además, la interpretación del dolor varía de individuo a individuo, y dentro del propio individuo, en diferentes momentos de su vida, en función de las diferentes condiciones físicas, biológicas, socio-culturales y emocionales.

Con respecto a la distribución topográfica es posible distinguir tres tipos de dolor: dolor periférico, dolor central y dolor psicogénico.

El dolor periférico es el resultado de un trastorno orgánico en fibras nerviosas periféricas que, durante la transmisión de los impulsos nerviosos, originan la sensación de dolor. Además, el dolor periférico se divide en dolor periférico superficial y dolor periférico profundo. El primero es agudo y penetrante, y se encuentra en el punto de origen. El dolor periférico profundo puede ser clasificado como somático o visceral. El dolor somático periférico puede ser localizado (el dolor está localizado en el punto de origen del estímulo doloroso) o irradiado (el dolor es difuso y distante del punto de origen

del estímulo doloroso). Por último, el dolor visceral periférico profundo tiene una topografía difícil de limitar.

El dolor central es un dolor espontáneo resultante de lesiones neurológicas de centros nerviosos centrales, como la médula espinal, la *médula oblonga*, el tálamo o la corteza cerebral.

El dolor psicogénico es definido como una sensación dolorosa que no tiene un sustrato orgánico. Es cualquier dolor que es exclusivamente mental, que adquiere una determinada ubicación anatómica.

Desde el punto de vista fisiopatológico, el dolor puede ser nociceptivo o neuropático.

El dolor nociceptivo puede ser definido como el dolor que surge de la realización o la amenaza de daño al tejido no neural y es debido a la activación de los nociceptores. El dolor nociceptivo puede clasificarse como células somáticas o viscerales. El dolor somático es debido a la activación de los receptores nociceptivos en tejidos somáticos, como huesos, articulaciones, músculos o piel. En el dolor visceral los nociceptores viscerales son activadas por diferentes mecanismos patológicos (por ejemplo, la lesión mecánica, la inflamación, la radiación, o agentes tóxicos). Tanto el dolor nociceptivo

somático y el visceral, pueden ser agudos o crónicos. El dolor visceral es más difícil de caracterizar y menos sensible a los habituales tratamientos del dolor. Algunos síndromes de dolor (por ejemplo, el dolor del cáncer) incluyen elementos tanto del dolor nociceptivo somático y del visceral.

El dolor neuropático puede ser definido como un dolor que surge como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial (es decir, los nervios periféricos, los ganglios de la raíz dorsal o la raíz dorsal o el sistema nervioso central).

Casi cualquiera de los procesos patológicos conocidos por crear daño o disfunción de tejido neural pueden ser considerados como posibles causas del dolor neuropático: viral, bacteriano, asépticos, inflamación, presión debido a neoplasia u otras lesiones estructurales, degenerativas, isquemia, autoinmunes, tóxicos, traumáticos o mecanismos metabólicos/endocrinos, todos han sido implicados en la producción de dolor neuropático.

Sin embargo, las condiciones más comúnmente estudiadas incluyen cuadros de dolor neuropático dolor neuropático diabético (NP diabético), neuralgia post-herpética (NPH), neuralgia del trigémino y dolor neuropático central (lesión de la médula espinal (SCI), dolor central posterior a un accidente (CPSP) y el dolor asociado a la esclerosis

múltiple).

Otros cuadros de dolor neuropático incluyen la neuropatía asociada con la infección por VIH (neuropatía por VIH), el dolor post-traumático o post-quirúrgico, el dolor neuropático crónico, el dolor neuropático asociado al cáncer, el dolor fantasma y la multi-etilogía del dolor neuropático.

La neuropatía es un trastorno funcional o cambio patológico que afecta los nervios. Se denomina mononeuropatía si involucra un solo tronco nervioso, mononeuropatía múltiple si implica varios troncos nerviosos sucesivamente y polineuropatía si implica, de forma difusa y bilateral, varios troncos nerviosos.

Las neuropatías periféricas pueden ser sensoriales, motoras o autonómicas. Las manifestaciones motoras más frecuentes son los espasmos musculares, los clonus, fasciculaciones, amiotrofia y la pérdida de la fuerza muscular o destreza.

Las manifestaciones sensoriales negativas incluyen hypoalgesia e hipoestesia. A su vez, las manifestaciones sensoriales positivas incluyen parestesia, disestesia, hyperpathia, hiperalgesia y alodinia, aparte de la sensación de pinchazos, hormigueos o tinnitus. Algunos ejemplos de neuropatía incluyen la polineuropatía periférica, caracterizada por una sensación de ardor o sensación de pinchazos de aguja en los pies y dedos, que empeora al caminar, alodinia, hipoestesia de los pies y ausencia de reflejo

de Aquiles; neuralgia trigeminal caracterizada por dolor agudo severo, similar al shock, con duración de segundos en el labio superior y la nariz, que empeora con la masticación o cepillado y que no está acompañada por cambios en el examen neurológico; síndrome del túnel carpiano, caracterizado por dolor agudo, sensación de hormigueo y la reducción de la sensibilidad en los dedos 1^{ero} , 2^o y 3^{ero} y en la superficie palmar de la mano, que empeora en la noche, con disminución de la fuerza muscular en la abducción del pulgar y prueba de Phalen positiva; mononeuropatía del nervio cutáneo lateral del muslo, caracterizada por una sensación de ardor y pinchazos en el lado del muslo y la presencia de un territorio delimitado de hipersensibilidad cutánea; neuralgia postherpética, caracterizada por un dolor quemante como en banda en la región torácica después de la aparición de vesículas, que no mejoran después de la cicatrización de la piel, manchas hiperocrómicas en la piel y alodinia.

El impacto del dolor en el bienestar individual y social ha aumentado en los últimos decenios.

A este respecto, el dolor neuropático es ampliamente reconocido como uno de los síndromes dolorosos más difíciles de administrar, y los resultados son a menudo insatisfactorios. Se estima que el dolor neuropático aflige a un porcentaje tan alto como el 7% y el 8% de la población general en Europa (Federación Europea de Sociedades Neurológicas, directrices sobre el tratamiento farmacológico del dolor neuropático, 2010).

El manejo del dolor neuropático es complicado y con frecuencia es frustrante para el paciente y el médico por igual. Frecuentemente se usan fármacos con mecanismos de acción que no están destinados a cambiar los procesos fisiopatológicos subyacentes, o que se administran en dosis sub-terapéuticas en el tratamiento del dolor, y *a fortiori* (con mayor razón) del dolor neuropático.

Esto se deriva en un conocimiento relativamente incompleto del mecanismo de acción de los fármacos y una eficacia limitada de los analgésicos disponibles actualmente. Los enfoques terapéuticos varían grandemente entre los médicos y los síndromes de dolor crónico recalcitrantes justifican un enfoque interdisciplinario y farmacoterapias más potentes.

El uso de analgésicos sigue un enfoque gradual. El 1^{er} paso corresponde a dolores leves, y debe ser tratado con analgésicos no opioides (medicamentos antiinflamatorios y paracetamol); el 2^o es un dolor moderado, por lo que están indicados los opioides débiles y, en el 3^{er} paso, para el dolor severo, están indicados los opioides fuertes. Dependiendo de la intensidad del dolor, el tratamiento debe ser iniciado en el nivel correspondiente, con las dosis adecuadas. Si el dolor persiste o empeora, las dosis del fármaco deben ser optimizadas.

Los analgésicos pueden ser distribuidos en dos grandes grupos: no opioides y

analgésicos opioides.

Los analgésicos no opioides incluyen el paracetamol y los antiinflamatorios no esteroideos (AINES). El paracetamol no tiene un mecanismo de acción muy conocido, pero se asume su acción central. La administración de dosis grandes de manera aguda o crónicamente, implica un riesgo de hepatotoxicidad asociada con el agotamiento de radicales sulfhidrilos.

Los antiinflamatorios no esteroideos actúan inhibiendo la ciclooxigenasa (COX), inhibiendo la síntesis de prostaglandinas (PG) que participan en el proceso inflamatorio y de dolor. Pueden ser no selectivos, inhibiendo la COX₁ y COX₂, como el ácido acetilsalicílico (AAS), ibuprofeno o diclofenaco, o selectivos, inhibiendo la sólo la COX₂, como el celecoxib, rofecoxib o etoricoxib. Los antiinflamatorios no esteroideos presentan varios efectos secundarios, incluyendo gastrointestinales (náusea, epigastralgia, ulceración, sangrado), renales (insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial), hematológicas (anti-agregación plaquetaria, hemorragia) o reacciones de hipersensibilidad. Estos efectos son más notorios con los AINE no selectivos. El principal efecto secundario de los inhibidores de la COX₂ es un aumento de riesgo cardiovascular, mediante la inhibición de la prostaciclina. El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos se asocia a un mayor riesgo de reacciones adversas gastrointestinales.

Los llamados opioides débiles incluyen fármacos como el tramadol, hidrocodona y dextropropoxifeno. Estos fármacos tienen una posología máxima debido al aumento de

la incidencia de reacciones adversas a dosis altas. El tramadol es un derivado sintético de la codeína que actúa uniéndose a los receptores opioides μ e inhibidores de la recaptación neuronal de serotonina. El tramadol es metabolizado en el hígado y se somete a la eliminación renal, por lo tanto, puede requerir disminuir la dosis o prolongar el intervalo entre las dosis en pacientes con falla o insuficiencia renal.

La hidrocodona es un derivado sintético de la codeína y dextropropoxifeno y presenta una estructura similar a la metadona. Los pacientes con dolor leve a moderado deben ser tratados con un opiáceo débil asociado a un AINE o con paracetamol. Si el dolor no puede ser controlado a dosis terapéuticas, no se debe considerar el cambio a otro fármaco más potente en este grupo y debe utilizarse opioides.

Los opioides actúan uniéndose a los receptores μ , κ , y δ y pueden ser clasificados, según su actividad intrínseca, en agonistas (morfina, fentanilo, hidromorfona, oxicodona, metadona y petidina), agonistas / antagonistas parciales (buprenorfina) y pentazocina (agonista/antagonista). Un agonista puro es un fármaco que ejerce un efecto sobre los receptores μ y sobre los otros receptores. Un agonista / antagonista parcial ejerce un efecto agonista parcial sobre un receptor antagonista y un agonista / antagonista un efecto agonista puro en un receptor y un efecto antagonista sobre al menos un receptor.

Los opioides inducen efectos secundarios indeseables previsibles que si no se minimizan pueden obstaculizar la valoración y el cumplimiento del tratamiento del

paciente. Los efectos secundarios incluyen depresión respiratoria, náuseas y vómitos, estreñimiento, retención urinaria, euforia, sedación, miosis, acción antitusígena, hipotensión, bradicardia, cambios cognitivos (alucinaciones, ideas delirantes), hiperalgesia, mioclonos, dispepsia, prurito, tolerancia y dependencia.

La morfina puede administrarse por vía oral o parenteral (intravenosa y subcutánea). La administración intravenosa requiere cuidados específicos, y su uso está limitado a la internación. Para la administración subcutánea se utilizan bombas de infusión.

Los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina y desipramina) son utilizados en combinación con fármacos analgésicos, particularmente en combinación con opioides y principalmente en el tratamiento del dolor neuropático. Debido a su acción anti-colinérgica, sus reacciones adversas incluyen estreñimiento, xerostomía, retención urinaria y taquicardia.

Los anticonvulsivantes (carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, valproato sódico, clonazepam, lamotrigina, gabapentina y pregabalina) también se utilizan en el tratamiento del dolor, especialmente el dolor neuropático. La carbamazepina y la fenitoína pueden causar toxicidad hepática, leukopenia y trombocitopenia, requiriendo así de monitorización de concentraciones séricas.

Los corticosteroides, entre los cuales se usa con mayor frecuencia la dexametasona para el tratamiento del dolor, están asociados con la aparición de trastornos gastrointestinales, *diabetes mellitus*, neuro-trastornos psiquiátricos y miopatía proximal.

Por lo tanto, todavía es una necesidad para la industria encontrar nuevas aproximaciones terapéuticas para el tratamiento del dolor, no sólo como un síntoma de una enfermedad, sino como una enfermedad en sí misma.

El problema que resuelve la presente invención es la provisión de un agente alternativo nuevo y eficaz para el tratamiento del dolor, que por sí solo o en combinación con otros agentes analgésicos proporciona un tratamiento eficaz del dolor con la disminución de los efectos secundarios, manteniendo su deseable actividad analgésica.

Breve descripción de la invención

La presente invención se basa en las conclusiones de que el compuesto óptimamente activo enantiómero (R) pirlindole muestra una ventajosa actividad analgésica, útil para el tratamiento y la prevención del dolor.

Los inventores de la presente invención sorprendentemente han encontrado que el enantiómero (R) pirlindole ópticamente activo muestra un efecto antagonista de los receptores adrenérgicos $\alpha 2A$, que a su vez explica la actividad inesperada del enantiómero (R)- pirlindole, en el tratamiento y la prevención del dolor, en particular, en el dolor neuropático.

(R)- pirlindole demuestra ser un agente eficaz para el tratamiento y la prevención del dolor, en particular, el dolor neuropático, cuando se utiliza como único ingrediente activo o en una combinación de la terapia con agentes analgésicos adicionales, donde (R)- pirlindole ha demostrado también potenciar el efecto de estos agentes analgésicos adicionales.

El objeto de la presente invención está entonces dirigido al suministro de (R)- pirlindole o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como agente analgésico para el tratamiento del dolor.

Otro objeto de la presente invención se dirige al suministro de (R)- pirlindole o una sal farmacéuticamente aceptable sola o como parte de una terapia combinada con al menos un agente analgésico adicional, para el tratamiento del dolor.

Un objeto adicional de la presente invención también se dirige al suministro de una composición farmacéutica que comprende (R)- pirlindole o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo con conductores aceptables, vehículos y/o excipientes, adecuados para el tratamiento del dolor.

Otro objeto de la presente invención se dirige al suministro de una composición farmacéutica que comprende (R)- pirlindole o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación con al menos un agente analgésico adicional y junto con conductores aceptables, vehículos y/o excipientes, adecuados para el tratamiento del dolor, donde ambos (R)- pirlindole o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y los otros agentes analgésicos están formulados para ser administrados en una dosis fija o dosis separadas, para administración de forma simultánea o secuencial.

Un nuevo objeto de la presente invención también se dirige a (R)- pirlindole o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia de combinación con otros agentes analgésicos, para potenciar los efectos de estos nuevos agentes analgésicos en el tratamiento del dolor.

La presente invención proporciona un método adicional para el tratamiento del dolor en un sujeto en necesidad del mismo, caracterizado por la administración al sujeto de una cantidad efectiva de (R)- pirlindole o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con al menos un agente analgésico adicional.

La presente invención proporciona un método adicional para el tratamiento del dolor en un sujeto en necesidad del mismo, por potenciar el efecto de los agentes analgésicos adicionales, que se caracteriza por la administración al sujeto de una cantidad efectiva de (R)- pirlindole o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con otros agentes analgésicos.

Descripción detallada de la invención

En el contexto de la presente invención, los siguientes términos tienen el significado que se describe a continuación:

"Dolor" como es utilizado en la presente invención incluye cualquier experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño real o potencial, o descrita en términos de tal daño. Incluye: dolor periférico, dolor central y el dolor psicógeno, y comprende el dolor periférico superficial, dolor periférico profundo, dolor periférico somático profundo, dolor visceral profundo, dolor periférico resultante de lesiones neurológicas de centros nerviosos centrales como la médula espinal, la *médula oblonga*, el tálamo o la corteza cerebral, y dolor psicógeno que no tiene un sustrato orgánico.

Además, "dolor" comprende el dolor nociceptivo o el dolor neuropático. Dolor nociceptivo surge de la realización o la amenaza de daño a la no-tejido neural y que es debido a la activación de los nociceptores y ser clasificado como células somáticas o

viscerales. El dolor somático es debido a la activación de los receptores nociceptivos en tejidos somáticos (por ejemplo, los huesos, las articulaciones, los músculos o la piel). En dolor visceral los nociceptores viscerales son activadas por diferentes mecanismos patológicos (por ejemplo, la lesión Mecánica, inflamación, radiación, agentes tóxicos). Tanto dolor nociceptivo somático y visceral puede ser aguda o crónica y se incluyen el dolor del cáncer.

"El dolor neuropático" según la presente invención puede ser definido como un dolor que surge como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial (es decir, los nervios periféricos, los ganglios de la raíz dorsal o la raíz dorsal, o el sistema nervioso central) e incluye el dolor asociado a:

- Las neuropatías, que son un trastorno funcional o cambio patológico que afecta los nervios, como mononeuropatía si involucra un solo tronco nervioso, mononeuropatía múltiple si implica varios troncos nerviosos sucesivamente y de polineuropatía si implica, de forma difusa y bilateral, varios troncos nerviosos.
- Las neuropatías periféricas que pueden ser sensoriales, motoras o autonómicas. Las más frecuentes manifestaciones motoras incluyen espasmos musculares, clonus, fasciculaciones, amiotrofia y pérdida de la fuerza muscular o la destreza.
- Manifestaciones negativas sensoriales como la hypoalgesia y la hipoestesia.

- Manifestaciones sensoriales positivas, tales como, parestesia, disestesia, hyperpathia, hiperalgesia y alodinia, aparte de la sensación de pinchazos, hormigueo o tinnitus.

Entre otros, los ejemplos de dolor neuropático incluyen: dolor neuropático diabético (NP diabético), neuralgia post-herpética (NPH), neuralgia del trigémino y dolor neuropático central (lesión de la médula espinal (SCI), dolor central posterior a un accidente (CPSP) y dolor asociado a la esclerosis múltiple, neuropatía asociada con la infección por VIH (neuropatía por VIH), post-traumática o post-quirúrgica, dolor neuropático crónico, radiculopatía asociada el dolor neuropático por cáncer, dolor del miembro fantasma y dolor neuropático de etiología múltiple, polineuropatía periférica, caracterizada por una sensación de ardor o sensación de pinchazos de aguja en los pies y dedos que empeora al caminar, alodinia, hipoestesia en los pies y ausencia de reflejo de Aquiles; neuralgia trigeminal, caracterizada por dolor agudo severo, neuropatías tóxicas, neuropatías de compresión y trauma, los cuales se caracterizan por dolor lacerante espontáneo, dolor urente y dolor tipo shock, así como hipersensibilidad al dolor incluyendo táctil, alodinia y la hiperalgesia e hiperpatía, dolor tipo shock con duración de segundos en el labio superior y la nariz, que empeora con la masticación o el cepillado y que no está acompañado por cambios en el examen neurológico; síndrome del túnel carpiano, caracterizado por dolor agudo, sensación de hormigueo y reducción de la sensibilidad en el 1^{er}, 2^o y 3^{er} los dedo y la superficie palmar de la mano, que empeora en la noche, con disminución de la fuerza muscular en la abducción del pulgar y prueba de Phalen positiva; mononeuropatía del nervio cutáneo lateral del muslo, caracterizada

por una sensación de ardor y pinchazos en el lado del muslo y a la presencia de un territorio delimitado de hipersensibilidad cutánea; neuralgia postherpética, caracterizada por un dolor ardiente con distribución como en banda en la región torácica después de la aparición de vesículas, que no mejoran después de la cicatrización de la piel y manchas hipercrómicas de la piel.

El término "una potenciación del efecto de los agentes analgésicos adicionales", significa que la coadministración, en una dosis fija o dosis separadas, de forma simultánea o secuencial de (R)- pirlindole y al menos un agente analgésico adicional, incluidos los opioides y los opiatos, realza el efecto analgésico de éste, permitiendo una menor dosis de agentes activos que deben ser administrados y reduce el riesgo de aparición de reacciones adversas, la dependencia y la tolerancia.

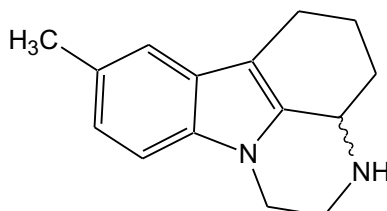
Para los propósitos de esta invención, se considera enantioméricamente puro cuando la pureza enantiomérica es calculada por cromatografía quiral o rotación óptica específica y es igual o superior al 97%.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que estén dentro del alcance de la evaluación de medicamentos adecuados, apto para su uso en contacto con órganos y tejidos humanos y de los animales inferiores, sin demasiada toxicidad, irritación, reacción alérgica o similar y son consistentes con una razonable relación riesgo/beneficio. Las sales farmacéuticamente aceptables son técnicamente

bien conocidas. Una lista de las sales preferidas, en el contexto de la presente invención, se mencionan en esta descripción.

El término "portador farmacéutico aceptable" como se usa aquí, significa un material sólido, semi-sólido o líquido inerte excipiente, de llenado, encapsulado o de ayuda en la formulación de cualquier tipo ya conocido por una persona capacitada en la técnica.

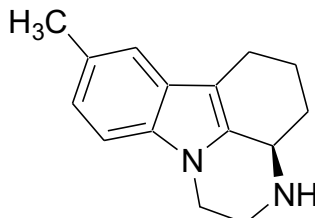
Pirlindole, 2,3,3A,4,5,6 hexahydro-8-metil-1H-pyrazino [3, 2, 1-j, k] carbazole tetracíclicos, es un compuesto de la siguiente fórmula:



Pirlindole es un inhibidor reversible de la monoaminooxidasa (MAO-A) hasta ahora útil como medicamento en el tratamiento de la depresión.

Pirlindole tiene un átomo de carbono asimétrico, pero hasta la fecha sólo el racemato, (Rac)-pirlindole, correspondiente a una mezcla de ambos enantiómeros (R) y (S) en cantidades iguales, se utiliza en medicina.

El enantiómero (R)- pirlindole tiene la siguiente fórmula:



A efectos de la presente invención, el enantiómetro (R)- pirlindole puede ser, por ejemplo, obtenido según el método descrito por P.Chiap et al. en *"la determinación automatizada de enantiómeros pirlindole en plasma por acoplamiento en línea de una pre-columna empaquetada con material de acceso restringido a una columna de cromatografía de líquidos quirales"* Revista de Farmacéuticos y análisis biomédicos (*Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*), 27(2002) 447-455 .

Según este método, (R)- pirlindole puede ser sintetizado mediante derivatización de pirlindole racémico con R-fenetilisocianato, la separación de la correspondiente diastereoisómeros por LC preparativa, hidrólisis y recristalización.

El (R)- pirlindole presentado en la presente invención es enantioméricamente puro.

La presente invención se basa en los hallazgos que el enantiómero (R) pirlindole muestra un efecto antagonista de los receptores adrenérgicos α_2A .

En la modulación de los mecanismos subyacentes del síntoma de dolor, hay una intervención muy relevante de adrenérgicos. Estos receptores son los objetivos de las catecolaminas, especialmente de noradrenalina (norepinefrina) y la adrenalina (epinefrina).

Existen dos grandes grupos de receptores adrenérgicos, α -adrenérgicos y β - adrenérgicos. Los α -adrenérgicos se dividen en los sub grupos α_1 y α_2 . Por último, los adrenérgicos α_2 tienen tres subtipos con alta homología genética: receptores adrenérgicos α_{2A} , α_{2b} y α_{2C} . Estos receptores desempeñan un papel crítico en la modulación de la actividad de los neurotransmisores a nivel del sistema nervioso simpático y adrenérgico en neuronas en el sistema nervioso central.

El estado de la tecnología contiene información que permite afirmar que los receptores α_{2A} y α_{2C} están implicados en la regulación pre-sináptica de liberación de neurotransmisores desde las terminaciones nerviosas simpáticas y las neuronas noradrenérgicas situadas en el sistema nervioso central.

Los receptores adrenérgicos α_{2A} inhiben la liberación de neurotransmisores tras estimulación nerviosa de alta frecuencia, mientras que los receptores adrenérgicos α_{2C} modulan la neurotransmisión en la presencia de las frecuencias más bajas de la estimulación del nervio.

Sin embargo, en el sistema nervioso central la mayoría de los receptores α_{2A} se encuentran en neuronas post-sinápticas en relación con las terminaciones noradrenérgicas. Estos receptores α_{2A} se encuentran en las regiones del sistema nervioso central que contribuyen a la regulación de las funciones cognitivas superiores como la corteza prefrontal.

El (R)- pirlindole, así como todas sus formas aceptables farmacéuticas, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables (R)- pirlindole, es un compuesto que inhibe de forma selectiva y reversible la enzima monoaminooxidasa tipo A.

Además, y de manera inesperada, el enantiómero (R) pirlindole muestra un efecto antagonista de los receptores adrenérgicos α_{2A} .

El efecto antagonista selectivo del enantiómero (R)- pirlindole sobre los receptores adrenérgicos α_{2A} justifica su uso en el tratamiento de diversas formas de dolor y en la

potenciación del efecto analgésico de agentes analgésicos adicionales cuando se utiliza en una terapia de combinación con dichos agentes.

Por lo tanto, la invención mencionada proporciona un enantiómero (R) pirlindole y sus sales aceptables farmacéuticamente como alternativa y como un nuevo agente preventivo y terapéutico para el tratamiento del dolor, más específicamente, el dolor neuropático, incluyendo el dolor asociado con cualquier tipo de neuropatía periférica.

Los inventores de la presente aplicación han encontrado que el enantiómero (R) pirlindoleo o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser utilizadas solo como único ingrediente activo o como parte de una terapia combinada con agentes analgésicos adicionales en el tratamiento terapéutico y la prevención del dolor.

(R)- pirlindole como receptores adrenérgicos antagonista α_{2A} está asociado con un moderado efecto opioide a través de los potenciadores de la actividad analgésica de estos fármacos. El moderado efecto opioide de (R)- pirlindole está asociado a una disminución en la tasa de incidencia de efectos secundarios como náuseas y vómitos, mareos, prurito y urticaria, estreñimiento, depresión respiratoria, desequilibrio hormonal, confusión, alucinaciones, delirio, hipotermia, bradicardia o taquicardia, hipotensión ortostática, mareo, dolor de cabeza, retención urinaria, ureteral o espasmo biliar, rigidez muscular, mioclonías, rubor o tolerancia. Por lo tanto, (R)- pirlindole contribuirá a

disminuir el riesgo de mortalidad, la interrupción de la labor y la propensión a accidentes relacionados con el consumo de opioides.

De hecho, cuando el enantiómero (R) pirlindole o sus sales farmacéuticamente aceptables fue usado en la terapia de combinación con otros agentes analgésicos, el efecto analgésico de estos agentes analgésicos adicionales se potenció, por lo que una menor dosis de ingredientes activos es necesaria para lograr el efecto terapéutico deseado, reduciendo así el riesgo de aparición de reacciones adversas, la dependencia y la tolerancia a estos fármacos analgésicos.

La coadministración del enantiómero (R) pirlindoleo o sus sales farmacéuticamente aceptables junto con al menos un agente analgésico adicional permite reducir la dosis de los agentes analgésicos del 25 - 50% de la dosis tomada sin terapia de combinación.

La coadministración o el uso de la terapia de combinación de (R)- pirlindole y los agentes analgésicos adicionales incluye la coadministración de (R)- pirlindole o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con al menos uno, dos, tres, cuatro, etc.) agentes analgésicos adicionales, donde la formulación de los ingredientes activos es una dosis fija (un solo producto) o en dosis separadas de productos, donde cada ingrediente activo está formulado en forma adecuada para ser administrado en forma simultánea o

secuencial.

La presente invención contempla la presentación de dicho producto para la terapia de combinación en un paquete combinado junto con las instrucciones de uso.

Los agentes analgésicos o medicamentos adicionales previstos para ser usados de acuerdo a la presente invención en una terapia de combinación con (R)- pirlindole o su sales aceptables farmacéuticamente, comprenden por lo menos un fármaco o compuesto de la siguiente lista: compuestos que disminuyen la hiperexcitabilidad neuronal, como los inhibidores de los canales de sodio (carbamazepina, oxcarbazepina, eslicarbazepina, fenitoína, ácido valproico), antagonistas de los canales de calcio (pregabalina), antagonistas del receptor de glutamato ionotrópicos y metabotrópicos, potenciadores de la actividad de ácido γ -aminobutírico (gabapentina) o agonistas μ , κ , y δ del receptor opioide, agonistas o antagonistas parciales y antagonistas.

Además, un paciente que sufre de dolor o que puede sufrir de dolor en el futuro, más concretamente de dolor neuropático asociado con cualquier tipo de neuropatía periférica puede beneficiarse del uso, de acuerdo con la presente invención, con una terapia fija o combinada, con (R)- pirlindole independiente o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables y por lo menos un fármaco o compuesto de la siguiente lista: compuestos con cualquier mecanismo de acción distinto de la hiperexcitabilidad decreciente neuronal, como paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos (ácido acetilsalicílico, diclofenaco, nabumetona, nimesulida, nabumetona, etodolac, piroxicam,

clonixinato de lisina, diflunisal, acetmetacina, glucametacina, indometacina, proglumetacina, oxametacina, sulindac, aceclofenaco, fentiazaco, ketorolaco, zomepiraco, meloxicam, tenoxicam, lornoxican, fenoprofeno, fenbufeno, flurbiprofeno, benoxaprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, dexketoprofeno, piroprofeno, indoprofeno, naproxeno, oxaprozina, tiaprofeno, dexibuprofeno, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido flufenámico, ácido tolfenámico, ácido niflúmico, etofenamato, azapropazona, orgoteína, feprazona, morniflumato, tenidap, glicosaminoglicano , polisulfato, celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib y etoricoxib), glucosamina o diacereína.

nLa presente invención contempla la provisión de composiciones que comprende una cantidad efectiva del compuesto (R)- pirlindole o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que está formulado en forma de compuestos farmacéuticos en combinación con uno o más conductores farmacéuticos aceptables, vehículos o excipientes según los métodos conocidos para la preparación de composiciones útiles farmacéuticamente.

Tales formulaciones son descritas en detalle en un número de fuentes que son bien conocidas y fácilmente disponibles para aquellos especializados en el tema. Por ejemplo, en *Remington's The Science and Practice of Pharmacy*, editado por Allen, Loyd V., Jr, 22^a edición, describen la elaboración de formulaciones que pueden ser utilizadas en relación con el tema de la invención.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular para ser administradas a los seres humanos y otros mamíferos oralmente (en forma líquida o sólida) por vía rectal, por vía parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitonealmente, tópicamente (en forma de polvos, ungüentos o gotas), por vía bucal o en forma de aerosol nasal u oral. El término "por vía parenteral", como se usa aquí, se refiere a los modos de administración, incluyendo, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intrasternal, la inyección intra-articular y la perfusión.

Las composiciones farmacéuticas para inyección parenteral incluyen acuosas o soluciones no acuosas, dispersiones, suspensiones o emulsiones, composiciones farmacéuticas aceptables estériles o no estériles, y polvos para la reconstitución en soluciones inyectables estériles o dispersiones.

Si es necesario, y para lograr una distribución más eficaz, los compuestos de la invención pueden incrustarse en liberación controlada o dirigida extendida, como los sistemas de administración de matrices poliméricas, liposomas y microesferas.

La dosis del compuesto (R)- pirlindole o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo administradas a un individuo dependerá de la respuesta deseada y pueden depender del asunto a tratar, su edad, estado de salud, peso, frecuencia de tratamiento,

etc. Por ejemplo, los niveles de dosificación previstos según la presente invención comprenden desde 0,1 a 10 mg/kg por vía oral, y desde 0,01 hasta 10 mg/kg por vía intravenosa.

La molécula (R)- pirlindole tiene un grupo amino secundario, que tiene características básicas, lo cual fácilmente forma sales ácidas, que pueden ser, en el contexto de la presente invención, sales ácidas farmacéuticamente aceptables.

Las sales ácidas farmacéuticamente aceptables más representativas incluyen, pero no están limitadas al acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, fumarato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yoduro de hidrógeno, 2-hidroxietanosulfonato (isetionato), lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluenosulfonato, undecanoato y mandelato.

Ejemplos de ácidos que pueden utilizarse para formar sales ácidas farmacéuticamente aceptables preferidas con el compuesto (R)- pirlindole de la invención, incluyen ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido metanosulfónico, ácido cítrico, ácido mandélico, ácido succínico y ácido cítrico.

Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son: (R) -pirlindole- sal (S) mandelato, mesilato de sal (R) -pirlindole y sal de citrato (R) -pirlindole.

Los ejemplos que figuran a continuación están destinados a ilustrar la invención y no deben entenderse como una limitación del ámbito de aplicación de la presente invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1:

Tabletas de clorhidrato R- Pirlindole

La fabricación de las tabletas procedió por compresión directa e incluye todos los componentes de la mezcla, pasadas por un colador y presionadas con una fuerza de compresión adecuada a la humedad atmosférica relativa.

Composición cualitativa y cuantitativa (los importes dados como % del peso de la composición total)

Clorhidrato (R) - Pirlindole	25,00
Dióxido de silicio coloidal	1,50
Lactosa monohidrato	
HPMC	2,00
Celulosa microcristalina	21,00
Croscarmelosa de sodio	4,00
Estearato magnésico	1,00

Tabletas de clorhidrato R- Pirlindole

La fabricación de las tabletas procedió por granulación húmeda seguida de compresión, incluyendo rallar el ingrediente activo con una solución adecuada, secado y pasado por un tamiz, añadiendo los excipientes necesarios y presionando con una fuerza de compresión adecuada a la humedad atmosférica relativa.

Composición cualitativa y cuantitativa (los importes son dados como % del peso de la composición total)

Clorhidrato (R) - Pirlindole	25,00
Celulosa microcristalina	15,00
Lactosa monohidrato	50,00
HPMC	4,00
Croscarmelosa de sodio	5,00
Estearato magnésico	1,00

Solución Oral de Clorhidrato R- Pirlindole

Nombre de los Compuestos	Fórmula		Categoría funcional
Compuesto activo:	µg/ml	%	
Clorhidrato (R) - Pirlindole	5720	100,00	Compuesto activo
Excipientes:	µg/ml	%	
Agua purificada	---	---	Agente disolvente

Solución inyectable de Clorhidrato R-Pirlindole

Nombre de los Compuestos	Fórmula		Categoría funcional
Compuesto activo:	µg/ml	%	
Clorhidrato (R) - Pirlindole	5720	100,00	Compuesto activo
Excipientes:	µg/ml	%	
Agua purificada	---	---	Agente disolvente

Las soluciones orales e inyectables de Clorhidrato (R)- Pirlindole se preparan disolviendo el ingrediente activo en el agua hasta su completa disolución.

Prueba de la actividad del antagonista de los receptores adrenérgicos α_{2A} del enantiómero (R)- pirlindole.

El ensayo de la actividad del antagonista de los receptores adrenérgicos α_{2A} fue realizado en una plataforma en la cual se evaluó la respuesta morfológica de las células en un ovario de hámster chino (CHO) que expresan receptores α_{2A} . El ensayo funcional se realizó utilizando como elementos de prueba el (R)- pirlindole y el (RAC)-pirlindole.

Las células CHO, expresando el receptor adrenérgico humano α_{2A} fueron recubiertas el día antes del experimento en un medio de cultivo adecuado. Los compuestos fueron añadidos a los pozos y las lecturas se tomaron 6 minutos más tarde. Las respuestas de las muestras se compararon con las respuestas de control para evaluar la actividad agonista o antagonista. El porcentaje máximo de actividad (% máximo de actividad) traduce el porcentaje de actividad agonista inducido por el agonista α_{2A} , UK-14304 (5- bromo- N- (2- imidazolin- 2- il) - 6- quinoxalinamine, 5- bromo- N- (4,5- dihidro- 1H- imidazol 2- il) - 6- quinoxalinamine, brimonidina) comercializados por la empresa -Sigma Aldrich .

El enantiómero (R) pirlindole y (Rac)-pirlindole contrarrestó la actividad agonista de UK-14304 sobre los receptores adrenérgicos α_{2A} , de forma diferente. Inesperadamente, (R)- pirlindole presentó actividad antagonista del receptor α_{2A} . Por ejemplo, a una concentración de 10 μ M, la actividad agonista de UK-14304 en la

presencia de (R)- pirlindole (59.72%) es menor que el presentado en la presencia de (Rac)-pirlindole (89.02%). En consecuencia, (R)- pirlindole inhibe la actividad agonista en 40.28%, mientras que el (Rac)- pirlindole solo inhibe la actividad agonista por 10,98%. Por lo tanto, (Rac)- pirlindole presentó una actividad antagonista de los receptores adrenérgicos α_{2A} de alrededor cuatro veces (4x) menos que (R)-pirlindole.

Concentración (μ M)	% máximo de actividad agonista	
	(R)-pirlindole	(RAC)-pirlindole
10	59,72	89,02
5	87,37	96,50
1	107,76	98,47

Tabla 1 . Porcentaje de actividad máxima agonista inducida por UK-14304

Estos resultados inesperados respaldan el beneficio de (R)- pirlindole para el tratamiento del dolor, específicamente los síndromes de dolor neuropático.

Lisboa, 8 de mayo de 2014.