



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 350 755**

51 Int. Cl.:

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 31/245 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

A61P 23/00 (2006.01)

A61P 23/02 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01204692 .6**

96 Fecha de presentación : **12.03.1998**

97 Número de publicación de la solicitud: **1201241**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.05.2002**

54

Título: **Composiciones que contienen capsaicina o análogos de capsaicina y un anestésico local.**

30

Prioridad: **13.03.1997 US 40697**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.01.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.01.2011

73

Titular/es: **James N. Campbell**
707 Hillstead Drive
Lutherville, Maryland 21093, US
Marco Pappagallo y
Richard A. Meyer

72

Inventor/es: **Pappagallo, Marco;**
Campbell, James N. y
Meyer, Richard A.

74

Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 350 755 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

Descripción**Campo de la invención**

5 [0001] La presente solicitud está dirigida a composiciones y usos para aliviar el dolor en un sitio específico, como por ejemplo, asociado con inflamación de las articulaciones, tendones, nervios, músculo y otros tejidos blandos, lesiones nerviosas y neuropatías, así como dolor y tumores en los tejidos blandos o el hueso.

10

Antecedentes de la invención

15 [0002] Capsicina, una sustancia pungente derivada de las plantas de la familia de las solanáceas (pimientos picantes) lleva utilizándose como herramienta experimental mucho tiempo por su acción selectiva sobre fibras nerviosas aferentes de diámetro pequeño (fibras C y fibras A-delta) que, tal como se cree, son las que señalan el dolor. A partir de estudios con animales, parece ser que la capsicina parece disparar la despolarización de membrana de fibra C abriendo canales de catión permeables al calcio y al sodio. Recientemente, se ha clonado uno de los receptores para los efectos de capsicina.

25 [0003] Si bien no se conocen todavía los mecanismos detallados, los efectos mediados por capsicina incluyen. (i) activación de nociceptores en tejidos periféricos; (ii) desensibilización definitiva de nociceptores periféricos a una o más modalidades de estímulo; (iii) degeneración celular de aferentes de fibra C y A-delta sensibles; (iv) activación de proteasas neuronales; (v) bloqueo de transporte axonal; y (vi) disminución del número absoluto de fibras nociceptivas sin afectar al número de fibras no-nociceptivas.

30 [0004] Dada la capacidad de capsicina de desensibilizar nociceptores en tejidos periféricos, se han valorado sus efectos analgésicos potenciales en varias pruebas clínicas. Sin embargo, dado que la aplicación de la propia capsicina causa frecuentemente dolor de quemadura e hiperalgesia aparte

35

del dolor neuropático que se está tratando, la tolerancia del paciente ha sido escasa y los índices de abandono durante las pruebas han excedido el cincuenta por ciento. Se cree que el dolor de quemadura espontáneo y la hiperalgesia son debidos a una intensa activación y sensibilización temporal de los nociceptores periféricos en el sitio de la aplicación de capsicina. Dicha activación y sensibilización se producen antes de la fase de desensibilización. La fase de activación podría ser una barrera al uso de capsicina como consecuencia del dolor producido.

[0005] Sería ventajoso proporcionar usos y composiciones que incluyeran capsicina o análogos de la misma con concentraciones eficaces para causar un efecto analgésico sin los efectos secundarios asociados normalmente con el uso de capsicina.

[0006] Por consiguiente, es un objeto de la presente invención proporcionar un uso de capsicina o análogos de capsicina a concentraciones altas con un efecto prolongado.

20 **Compendio de la invención**

[0007] La invención implica el uso de capsicina o análogos de la misma, como se definen en la reivindicación 1. La anestesia se puede proporcionar directamente en el sitio, o en un sitio distante que cause anestesia en el sitio en el que se va a administrar la capsicina. Por ejemplo, se puede proporcionar anestesia regional epidural a los pacientes a los que se va administrar capsicina en un sitio localizado a partir de la cintura para abajo. A través del tratamiento previo del sitio con el anestésico, se puede utilizar una concentración significativamente más alta de capsicina. La concentración efectiva de capsicina o análogos de la misma puede oscilar entre 0,01 y 10% en peso, preferiblemente entre 1 y 7,5% en peso, más preferiblemente aproximadamente 5% en peso. Esto proporciona un alivio del dolor mayor y más prolongado durante períodos de tiempo que oscilan entre una

semana y varias semanas. En algunos casos, el alivio del dolor puede ser más sostenido ya que es posible mejorar la enfermedad que subyace al dolor debido a una serie de factores entre los que se incluyen una mejora de la terapia física gracias a la disminución del dolor en los tejidos blandos que puede estimular una mayor movilización de los tejidos blandos, tendones y articulaciones.

Descripción detallada de la invención

10 [0008] Los usos y composiciones aquí descritos se pueden utilizar para obtener un alivio del dolor mejor y más prolongado en un sitio o sitios específicos. Existen dos aspectos principales de los usos: proporcionar anestesia en el sitio en el que ha de aliviarse el dolor, y proporcionar después una concentración eficaz de capsicina en el sitio en el que ha de aliviarse el dolor, por administración directa en el sitio.

15 [0009] Los estados patológicos que se pueden tratar son dolor de lesiones del nervio (neuromasa y neuromas en continuidad) patologías nerviosas, dolor producido por tendinitis, 20 mialgias (dolor que se origina de una enfermedad y/o inflamación del músculo), dolor de huesos o articulaciones asociado con inflamación o causado por una lesión o artritis asociada con enfermedades degenerativas, artritis reumatoide, 25 y otros estados patológicos artríticos, dolor asociado con puntos de origen de dolores y dolor de tumores en tejidos blandos.

Anestesia

30 [0010] Se proporciona anestesia con el fin de que se produzca un alivio del dolor en el sitio en el que se administra y/o se necesita la capsicina. Se puede administrar la anestesia directamente, por ejemplo, por administración local de un anestésico como, por ejemplo, lidocaína o bupivacaína, o en

una localización distante, como por ejemplo bloque neuroaxial o somático.

[0011] Tal como se utiliza aquí, el término "anestésico local" significa un fármaco que proporciona entumecimiento o alivio del dolor. Se puede utilizar una serie de anestésicos locales diferentes incluyendo dibucaína, bupivacaína, ropivacaína, etidocaína, tetracaína, procaína, clorocaína, prilocaína, mepivacaína, lidoaína, xilocaína; 2-cloroprocaína y sales de adición de ácido o mezclas de las mismas. Puede ser preferible hidrocloreuro de 2-cloroprocaína por su corta acción. En algunos modos de realización, se puede administrar también anestesia general.

[0012] Asimismo, se pueden emplear sistemas de administración para proporcionar anestésicos locales que produzcan un bloqueo específico de modalidad, tal como describe Schneider y cols., Anesthesiology; 74:270-281 (1991), o que poseen propiedades físico-químicas que los hacen más útiles para una liberación sostenida entonces para un bloqueo de una sola inyección, tal como describe Masters, y cols., Soc. Neurosci. Abstr., 18:200 (1992). Un ejemplo de sistema de administración incluye microesferas en las que se incorpora el anestésico en el polímero en un porcentaje de carga de 0,1% a 90% en peso, preferiblemente entre 5% y 75% en peso. Es posible adaptar un sistema para administrar una carga específica y mantener subsiguientemente la dosis manipulando el porcentaje de fármaco que se incorpora en el polímero y la forma de la matriz, además de la forma del anestésico local (base libre frente a sal) y el método de producción. La cantidad de fármaco liberado por día aumenta proporcionalmente con el porcentaje de fármaco que se incorpora en la matriz (por ejemplo de 5 a 10 a 20%). Otras formas de polímeros incluyen microcápsulas, terrones, perlas y pellets, que en algunos casos se pueden formular también en una pasta o suspensión.

[0013] Los sistemas de administración se forman preferiblemente sobre todo a partir de un polímero biodegradable sintético, si bien es posible utilizar otros materiales para formular los sistemas de administración, 5 incluyendo proteínas, polisacáridos y polímeros sintéticos no biodegradables. Es sobre todo preferible que el polímero se degrade *in vivo* durante un período inferior a un año, degradándose al menos un 50% del polímero en el curso de seis meses o menos. Es incluso más preferible que el polímero se 10 degrade significativamente en el curso de un mes, degradándose al menos un 50% del polímero en residuos no tóxicos que son eliminados por el organismo, liberándose el 100% del anestésico y glucocorticoide en un período de dos semanas. Los polímeros deberán degradarse asimismo 15 preferiblemente por hidrólisis por erosión superficial, más que por erosión de masa, de manera que la liberación no sea solamente sostenida sino también lineal. Los polímeros que satisfacen estos criterios incluyen algunos de los polianhídridos, poli(hidroxi ácidos) como los co-polímeros de 20 ácido láctico y ácido glicólico en los que la relación en peso del ácido láctico a ácido glicólico es superior a 4:1 (es decir, 80% o menos de ácido láctico a 20% o más de ácido glicólico en peso), y poliortoésteres que contienen un catalizador o compuestos de potenciación de la degradación, 25 como por ejemplo, con un contenido de al menos un 1% en peso de catalizador anhídrido, como anhídrido maleico. Otros polímeros incluyen polímeros de proteína como gelatina y fibrina y polisacáricos como ácido hialurónico. El ácido poliláctico no es útil ya que tarda por lo menos un año en 30 degradarse *in vivo*. Los polímeros deberán ser biocompatibles. La biocompatibilidad se mejora por recristalización de los monómeros que forman el polímero y/o el polímero empleando técnicas convencionales.

[0014] También se pueden utilizar otros sistemas de 35 liberación o vehículo locales, como por ejemplo microgotas de

lecitina o liposómeros según Haynes y cols. Anesthesiology 63, 490-499 (1985) o las micropartículas de polímero-fosfolípido de la patente EE.UU. N° 5.188.837 para Domb.

5 [0015] Los métodos para la fabricación de sistemas de administración adecuados para proporcionar la anestesia local son conocidos entre los especialistas en este campo. Las formulaciones pueden también diseñarse para que liberen tanto el anestésico como la capsicina, ya sea simultáneamente o secuencialmente.

10

Composiciones de capsicina

15 [0016] Entre las composiciones de capsicina adecuadas se incluyen capsicina (*trans*-8-metil-N-vanilil-6-noneamida) o los análogos de la misma en una concentración de aproximadamente 1 a 7,5% en peso, más preferiblemente aproximadamente 5% en peso, para efectuar un alivio prolongado.

20 [0017] Tal como se utilizan aquí, los términos "capsicina" y "compuesto de tipo capsicina" incluyen capsicina y análogos de capsicina, a no ser que se especifique de otra forma. Se conocen los análogos de capsicina con propiedades fisiológicas similares, es decir, que disparan la despolarización de membrana de fibra C por apertura de canales de cationes permeables al calcio y el sodio. Por ejemplo, la resiniferatoxina se describe como un análogo de capsicina en la patente EE.UU. N° 5.290.816 para Blumberg. En la patente EE.UU. N° 4.812.446 para Brand (Procter & Gamble Co.) se describen otros análogos de capsicina y métodos para su preparación. En la patente EE.UU. N° 4.424.205 se citan 25 análogos de tipo capsicina. Ton y cols., Brit. J. Pharm. 10:175-182 (1955) describe acciones farmacológicas de capsicina y sus análogos.

30 [0018] Las composiciones de capsicina útiles se pueden preparar mezclando capsicina o sus análogos a una 35 concentración en peso deseable, en un vehículo

farmacéuticamente aceptable para administración intra-articular *vide supra* (es decir, administración en la articulación). Dichos vehículos son muy conocidos entre los especialistas en este campo e incluyen solución salina y solución salina tamponada con fosfato.

[0019] Cuando se selecciona un análogo de capsicina para sustituir una parte o toda la capsicina, el análogo se puede seleccionar entre análogos con propiedades fisiológicas similares a la capsicina tal como se conoce en la técnica. Las composiciones que incluyen dicha alta concentración de capsicina o sus análogos deberán ser manejados con cuidado.

Usos

[0020] El anestésico se administra en el modo de realización preferible por inyección directa en el sitio en el que se va a administrar la capsicina, como por ejemplo, por inyección de análogo de capsicina directamente en la estructura que produce la enfermedad o el dolor o el nervio dañado o el nervio que proporciona innervación del área dolorida, o para llevar a efecto un bloqueo regional del área que incluye el sitio en el que ha de administrarse la capsicina. En el modo de realización en el que se administra el anestésico como microesferas, se pueden inyectar las microesferas a través de un trocar, o se pueden colocar quirúrgicamente los pelets o terrones adyacentes a los nervios, previo a la cirugía o después de reparar o lavar una herida. Las microesferas se pueden administrar en solitario cuando incluyen tanto capsicina como anestésico local o en combinación con una solución que incluye capsicina en una cantidad eficaz para prolongar el bloqueo nervioso mediante el anestésico liberado desde las microesferas. Las suspensiones, pastas, perlas y micropartículas incluirán típicamente un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable para su administración al paciente como, por ejemplo, solución salina esterilizada, agua

esterilizada, solución salina tamponada con fosfato y otros vehículos habituales.

[0021] Entre los métodos de administración del anestésico preferibles se incluyen inyección del anestésico en el espacio epidural adyacente a la columna vertebral para el dolor que se origina por debajo de la cintura del paciente, o directamente en la articulación para el dolor que se origina por encima de la cintura del paciente. La administración previa de un bloque neural proximal desensibiliza suficientemente las fibras C para los efectos secundarios pungentes esperados de la administración subsiguiente de capsicina.

[0022] Se cree que los efectos secundarios esperados de la aplicación de una dosis alta de la composición de capsicina provienen de la intensa descarga de nociceptor que se produce durante la fase excitatoria antes de la desensibilización del nociceptor. No obstante, la administración previa de un anestésico *vide supra* como, por ejemplo, un bloque nervioso, próximo o directamente en el sitio de la administración, elimina o reduce sustancialmente dichos efectos secundarios. Si se produce cierto "dolor punzante" a pesar del anestésico, es posible tratar este dolor por administración de un analgésico como, por ejemplo, un analgésico narcótico (es decir, los diversos alcaloides del opio, como morfina, sales de morfina y análogos de morfina como normorfina). La administración de la composición de capsicina puede repetirse si es necesario. Los volúmenes de inyección adecuados de composiciones de capsicina que se administran oscilan entre aproximadamente 0,1 y 20 ccs. dependiendo del sitio que se vaya a tratar.

[0023] La administración del anestésico junto con la subsiguiente administración de capsicina alivia el dolor en el sitio durante un período de tiempo prolongado. Es posible llevar un seguimiento de los pacientes para vigilar el alivio del dolor y el mayor movimiento, en los casos en que el

tratamiento es en una articulación. El tratamiento se puede repetir según sea necesario para controlar los síntomas.

5

10

15

20

25

30

Reivindicaciones

1. Uso de capsicina o un análogo de capsicina en una formulación de dosis que tiene un volumen comprendido entre aproximadamente 0,1 ml y 20ml y una concentración comprendida entre aproximadamente 0,01 y 10% en peso de capsicina o análogo de la misma en la preparación de un medicamento para proporcionar al paciente alivio del dolor a través de la inyección de la capsicina directamente en el sitio doloroso en dicho paciente en conjunción con la administración de un anestésico, en donde el dolor se produce por lesión nerviosa, una neuropatía, tendonitis, una mialgia o un tumor en el tejido blando, o dolor asociado con puntos de origen dolorosos o siendo un dolor en el hueso o la articulación asociado con inflamación o causado por lesión o artritis asociada con enfermedades degenerativas, artritis reumatoide u otros estados patológicos artríticos, y la anestesia es inyectada directamente en el lugar del dolor o en el punto mas próximo, en la región, o en un bloque somático o neuroaxial o como un anestésico general.

20

2. El uso según la reivindicación 1, en el que la concentración de capsicina o análogo de capsicina está comprendido entre 1 y 7,5% en peso.

25

3. El uso según la reivindicación 2, en el que la concentración de la capsicina o análogo de capsicina es aproximadamente 5% en peso.

4. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que el dolor se deriva de lesión nerviosa o neuropatías.

30

5. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que el dolor se deriva de tendonitis, mialgias, o dolor de huesos o articulaciones asociado con una inflamación o

35

causado por una lesión o artritis asociada con enfermedades degenerativas, artritis reumatoides y otros estados patológicos artríticos.

5 6. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que el dolor está asociado con puntos detonantes del dolor.

10 7. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que el dolor se deriva de tumores en tejidos blandos.

15 8. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el anestésico se administra como un bloque neuroaxial o somático, regional, proximal.

 9. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el que el anestésico se inyecta directamente en el sitio doloroso.

20 10. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en el que el anestésico es un anestésico narcótico.

25 11. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en el que el anestésico se inyecta como un anestésico local.

 12. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en el que el anestésico se inyecta como un anestésico general.

30 13. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el que el anestésico se administra como un bloque espinal.

14. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el que el anestésico se administra como un bloque epidural.

5 15. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el que el anestésico se administra como un bloque nervioso.

10 16. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el que el anestésico y la capsicina se formulan juntos.

15 17. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en el que el anestésico se proporciona en una formulación de liberación controlada.

18. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en el que el anestésico es inyectado simultánea o secuencialmente con la capsicina.

20 19. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el que el anestésico es inyectado directamente antes del tratamiento en el lugar del dolor donde ha de ser inyectada la capsicina.

25 20. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en el que el anestésico es un anestésico local seleccionado entre dibucaína, bupivacaína, ropivacaína, etidocaína, tetracaína, procaína, clorocaína, prilocaína, mepivacaína, lidoaína, xilocaína, 2-cloroprocaína y sales de adición de ácido o mezclas de las mismas.

30 21. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 en el que la capsicina o análogo de capsicina está contenida en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección.

35

22. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que es administrado directamente el medicamento a o próximo al músculo, articulación, nervio o tendón dañados.

5

23. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 en el que la capsicina o análogo de capsicina proporciona el alivio prolongado en el lugar del dolor durante al menos una semana.

10