



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 093**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/137** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)  
**A61K 31/167** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07724562 .9**  
96 Fecha de presentación : **25.04.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2012764**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.01.2009**

54 Título: **Combinación farmacéutica que comprende 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol y paracetamol.**

30 Prioridad: **28.04.2006 EP 06008851**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**04.04.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**04.04.2011**

73 Titular/es: **GRÜNENTHAL GmbH**  
**Zieglerstrasse 6**  
**52078 Aachen, DE**

72 Inventor/es: **Bloms-Funke, Petra y**  
**Schiene, Klaus**

74 Agente: **Aznárez Urbieto, Pablo**

ES 2 356 093 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

Combinación farmacéutica que comprende 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol y paracetamol.

5 La presente invención se refiere a una combinación que comprende como componente (a) el compuesto 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol y (b) paracetamol o un derivado del mismo, a una formulación farmacéutica y a una forma de dosificación que comprende tal combinación, así como a un método de tratamiento del dolor, por ejemplo dolor crónico o agudo, caracterizado porque los componentes (a) y (b) se administran simultáneamente o secuencialmente a un mamífero, donde el componente (a) se puede administrar antes o después del componente (b) y donde los componentes (a) o (b) se administran al mamífero ya sea a través de la misma vía o de una vía de administración diferente.

10 El tratamiento de condiciones de dolor crónico y agudo es extremadamente importante en medicina. Actualmente existe una demanda mundial de tratamientos contra el dolor no basados exclusivamente en opioides e igualmente muy eficaces. La necesidad urgente de acción en pro de un tratamiento orientado al paciente y que abarque apropiadamente todas las condiciones del dolor, entendiéndose con ello un tratamiento exitoso y satisfactorio del dolor para el paciente, está documentada en el gran número de documentos científicos que han aparecido recientemente en el campo de los analgésicos aplicados y en los trabajos sobre la investigación fundamental sobre la nocicepción.

15 Incluso aunque los analgésicos que se están utilizando actualmente para el tratamiento de dolor, por ejemplo opioides, inhibidores de NA y de la recaptación de 5HT, NSAIDS e inhibidores de COX, son analgésicamente eficaces, con frecuencia presentan efectos secundarios. El documento WO 2004/047823 describe combinaciones de sustancias que comprenden ciertos analgésicos que incluyen compuestos de 1-fenil-3-dimetilamino-propano e inhibidores de COX-II, los cuales muestran efectos superaditivos después de la administración. Debido al efecto superaditivo, la dosis total y, por consiguiente, el riesgo de efectos secundarios no deseables se puede reducir.

20 El documento DE 44 26 245 A1 describe compuestos de 1-fenil-3-dimetilamino-propano con actividad farmacológica.

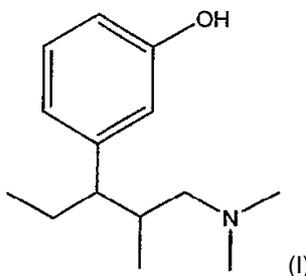
25 En "The Merck Manual of diagnosis and Therapy", Ed. 17, 1999, Merck Research Laboratories, New Jersey, USA, se describe la utilización de paracetamol para el tratamiento del dolor.

Así, un objeto de la presente invención es encontrar combinaciones adicionales que sean adecuadas para el tratamiento del dolor y que, preferentemente, presenten menores efectos secundarios no deseables en comparación con sus componentes individuales cuando se administran en dosis eficaces.

30 Se ha descubierto que una combinación que comprende (a) el compuesto 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol y (b) paracetamol o un derivado del mismo presenta efectos analgésicos. Cuando estos componentes están presentes en la composición en una proporción en peso tal que se observa un efecto sinérgico después de la administración a los pacientes, se puede disminuir la dosis total administrada, de modo que se producirán menores efectos secundarios no deseados.

35 Por consiguiente, la presente invención se refiere a una combinación farmacéutica que comprende como componentes:

- a) 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol de fórmula (I)



40 opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de un enantiómero o diastereoisómero, un racemato o en forma de una mezcla de sus estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una sal de adición de ácido correspondiente del mismo o un solvato del mismo, y

- b) paracetamol.

En una forma de realización de la combinación de la invención, el componente (a) se selecciona entre:

(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol,

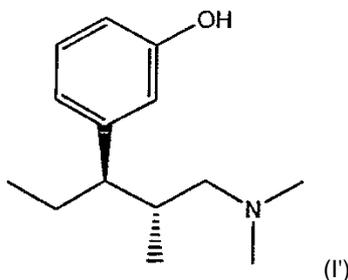
(1S,2S)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol,  
 (1R,2S)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol,  
 (1S,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol,  
 y mezclas de los mismos.

5 En otra forma de realización de la combinación de la invención, el componente (a) se selecciona entre:

(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol y  
 (1S,2S)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, y  
 mezclas de los mismos.

En otra forma de realización adicional, la combinación de la invención comprende:

10 a) el compuesto (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol de fórmula (I')



o una sal de adición de ácido del mismo y

b) paracetamol.

15 El compuesto 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol de fórmula (I), sus estereoisómeros y sus sales correspondientes, así como los métodos para su preparación son bien conocidos, por ejemplo del documento US 6.248.737 B1. Las partes respectivas de la descripción se incorporan como referencia en la presente y forman parte de la presente descripción.

20 La definición del componente (a) tal como se utiliza en la presente invención incluye el compuesto 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol y sus estereoisómeros en cualquier forma posible, en particular incluyendo solvatos, sales de adición de ácido y los correspondientes solvatos y polimorfos de los mismos.

Cuando el componente (a) está presente como mezcla de enantiómeros, tal mezcla puede contener los enantiómeros en forma racémica o no racémica. Una forma no racémica por ejemplo podría contener los enantiómeros en una proporción 60:40, 70:30, 80:20 ó 90:10.

25 El compuesto 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol y sus estereoisómeros de acuerdo al componente (a) pueden estar presentes en la composición farmacéutica de la invención en forma de una sal de adición de ácido, para ello se puede utilizar cualquier ácido adecuado capaz de formar tal sal de adición.

30 La conversión del compuesto 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol en una sal de adición correspondiente mediante reacción con un ácido adecuado se puede llevar a cabo de forma bien conocida por los expertos en la técnica. Ácidos adecuados incluyen, sin restricción, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico y/o aspártico. La formación de la sal se lleva a cabo preferentemente en un disolvente, por ejemplo en dietil éter, diisopropil éter, acetatos de alquilo, acetona y/o 2-butanona. Además, el trimetilclorosilano en solución acuosa también es adecuado para la preparación de los clorhidratos.

35 Es conocido para el experto en la materia que la acción analgésica de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs) se debe a la inhibición de la producción enzimática de prostaglandinas, donde la ciclooxigenasa (COX) es la enzima clave en la conversión de ácido araquidónico derivado de lípidos de la membrana celular en prostaglandinas y otros eicosanoides. La COX existe en dos isoformas diferentes caracterizadas por patrones de expresión diferentes. La COX-I se expresa constitutivamente en muchas células del organismo y es responsable principalmente de la producción de eicosanoides, que sirven para las funciones fisiológicas normales. La expresión de  
 40 COX-II se induce durante la inflamación y también la COX-II se expresa en el sistema nervioso central.

El paracetamol no muestra actividad antiinflamatoria significativa alguna y, por consiguiente, no se considera

un NSAID.

El término paracetamol, también conocido como acetaminofeno, tal como se utiliza en la presente invención incluye este compuesto en cualquier forma posible, por tanto incluyendo solvatos y polimorfos del mismo.

5 El paracetamol y sus derivados propacetamol y fenidina así como el procedimiento para su preparación son bien conocidos en la técnica, por ejemplo de E. Friderichs y col., "Analgesics and Antipyretics", Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Sexta Edición, Wiley-VCH Verlag GmbH, Alemania 2000, páginas 1-22 y H. Buschmann, T. Christoph, E. Friderichs, C. Maul, B. Sundermann, "Analgesics-From Chemistry and Pharmacology to Clinical Application", 2002, Parte II, Wiley-VCH Verlag, Alemania. Las partes respectivas de las descripciones de la literatura se incorporan como referencia y forman parte de la presente descripción.

10 Una forma de realización específica de la presente invención es una combinación que comprende

- a) (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, o la sal de adición clorhidrato del mismo, y
- b) paracetamol.

15 Ambos componentes (a) y (b), como parte de la combinación de la invención, se pueden administrar en su dosificación diaria usual. Preferentemente, la dosificación diaria de paracetamol no debe exceder de 4 g para adultos. Para infantes y niños, preferentemente la dosificación diaria no debe exceder de 90 mg/kg. Preferentemente, el compuesto (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria de 25 a 1.000 mg, con particular preferencia en una dosificación de 50 a 800 mg, con especial preferencia en una dosificación de 100 a 600 mg.

20 En otra forma de realización de la presente invención, la combinación inventiva puede contener los componentes (a) y (b) esencialmente en una proporción equieficaz.

En otra forma de realización adicional de la combinación inventiva, los componentes (a) y (b) están presentes en una proporción en peso tal que la composición resultante ejercerá un efecto sinérgico después de la administración a un paciente. Las proporciones en peso adecuadas se pueden determinar por métodos bien conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo mediante el ensayo de Randall-Selitto descrito más adelante.

25 Ambos componentes (a) y (b) también pueden estar presentes en la combinación inventiva en proporciones que se desvíen de la proporción equieficaz. Por ejemplo, cada uno de los componentes puede estar presente en un intervalo de 1/5 de la cantidad equieficaz a 5 veces la cantidad equieficaz, preferentemente de 1/4 a 4, en particular de 1/3 a 3 y especialmente de 1/2 a 2 veces la cantidad equieficaz.

30 En otra forma de realización de la presente invención, los componentes (a) y (b) se pueden administrar en un régimen de dosificación específica para tratar el dolor, por ejemplo dolor crónico o dolor agudo. Los componentes (a) y (b) se pueden administrar simultánea o secuencialmente uno tras otro, en cada caso a través de la misma o de diferentes vías de administración. Otro aspecto de la presente invención es, por tanto, un método para el tratamiento del dolor, por ejemplo dolor crónico o agudo, caracterizado porque los componentes (a) y (b) se administran simultáneamente o secuencialmente a un mamífero, donde el componente (a) se puede administrar antes o después del componente (b) y donde los componentes (a) o (b) se administran al mamífero ya sea a través de la misma o de una vía de administración diferente. Las vías adecuadas de administraciones incluyen, sin restricción, la administración oral, intravenosa, intraperitoneal, transdérmica, intratecal, intramuscular, intranasal, transmucosa, subcutánea o rectal.

Las combinaciones de la invención son seguras toxicológicamente y, por tanto, son adecuadas para el tratamiento de mamíferos, en particular humanos, incluyendo infantes, niños y personas adultas.

40 De este modo, en un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una combinación de la invención tal como se describe aquí y uno o varios agentes auxiliares.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica que comprende una combinación de la invención tal como se describe aquí y uno o varios agentes auxiliares.

En una realización, la forma de dosificación farmacéutica de la invención comprende adicionalmente cafeína.

45 En una realización, la forma de dosificación farmacéutica de la invención es adecuada para la administración oral, intravenosa, intraperitoneal, transdérmica, intratecal, intramuscular, intranasal, transmucosa, subcutánea o rectal.

50 Las formulaciones de la invención y las formas de dosificación pueden contener agentes auxiliares, por ejemplo vehículos, cargas, disolventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes. La selección de los agentes auxiliares y de la cantidad a utilizar de los mismos depende, por ejemplo, de cómo se va a administrar el fármaco, por ejemplo vía oral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal o local, por ejemplo para infecciones de la piel, de las membranas mucosas o de los ojos.

Agentes auxiliares adecuados en el contexto de esta invención son cualesquiera sustancias conocidas por el

experto en la técnica útiles para la preparación de formulaciones galénicas. Ejemplos de agentes auxiliares adecuados incluyen, sin restricción, agua, etanol, 2-propanol, glicerol, etilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glucosa, fructosa, lactosa, sacarosa, dextrosa, melaza, almidón, almidón modificado, gelatina, sorbitol, inositol, manitol, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato de celulosa, goma laca, alcohol cetílico, polivinilpirrolidona, parafinas, ceras, gomas naturales y sintéticas, goma de acacia, alginatos, dextrano, ácidos grasos saturados e insaturados, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de zinc, estearato de glicerol, sulfato de lauril-sodio, aceites comestibles, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de soja, lecitina, lactato de sodio, polioxietileno y propilén ésteres de ácidos grasos, sorbitano ésteres de ácidos grasos, ácido sórbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido tánico, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, óxido de magnesio, óxido de zinc, dióxido de silicio, óxido de titanio, dióxido de titanio, sulfato de magnesio, sulfato de zinc, sulfato de calcio, potasa, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, bromuro de potasio, yoduro de potasio, talco, caolín, pectina, crospovidona, agar y bentonita.

Las formulaciones farmacéuticas (formas de dosificación) en forma de tabletas, tabletas efervescentes, tabletas masticables, grageas, cápsulas, gotas, jugos o jarabes son, por ejemplo, adecuadas para la administración oral. Las formulaciones farmacéuticas orales también pueden estar en formas multiparticuladas tales como gránulos, pellets, esferas, cristales y similares, comprimidas opcionalmente en tabletas, cargadas en cápsulas, cargadas en saquillos o suspendidas en un medio líquido adecuado. Las formulaciones farmacéuticas orales también se pueden dotar de un recubrimiento entérico.

Formulaciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral, tópica e inhalatoria incluyen, sin restricción, soluciones, suspensiones, preparaciones anhidras fácilmente reconstituibles y pulverizaciones.

Los supositorios son una formulación farmacéutica adecuada para la administración rectal. Las formulaciones en un depósito, en forma disuelta, por ejemplo en un parche, opcionalmente con la adición de agentes para promover la penetración en la piel, son ejemplos de formulaciones adecuadas para la administración percutánea.

Uno o los dos componentes (a) y (b) pueden estar presentes en la formulación farmacéutica de la invención, al menos parcialmente, en una forma de liberación controlada. Además, cualquier combinación de liberación controlada/liberación inmediata de los componentes también puede estar presente en la formulación farmacéutica de la invención. Por ejemplo, uno o los dos componentes se pueden liberar de las formulaciones de la invención con un cierto retardo, por ejemplo cuando se administran vía oral, rectal o percutánea. Tales formulaciones son útiles particularmente para preparaciones de "una vez al día" o "dos veces al día", las cuales solamente se tienen que tomar una vez o dos veces al día, respectivamente. Los materiales de liberación controlada, adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica.

Las formulaciones farmacéuticas de la invención se pueden producir utilizando los materiales, medios, dispositivos y procesos bien conocidos de la técnica anterior de las formulaciones farmacéuticas, tal como se describe por ejemplo en "Remington's Pharmaceutical Sciences", A.R. Gennaro (ed), 17ª edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), en particular parte 8, capítulos 76 a 93.

Con el fin de obtener una formulación farmacéutica sólida, tal como una tableta por ejemplo, los componentes de la composición farmacéutica se pueden granular con un vehículo farmacéutico, por ejemplo ingredientes convencionales para tabletas tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas farmacéuticamente aceptables, y diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua, para formar una composición sólida que contenga los componentes en una distribución homogénea. El término "distribución homogénea" significa que los componentes están distribuidos uniformemente sobre toda la composición, de modo que la composición se puede dividir fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces, tales como tabletas, píldoras o cápsulas. La composición sólida después se divide en formas de dosificación unitaria. Las tabletas o píldoras de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención también se pueden recubrir o componer de forma diferente con el fin de proporcionar una forma de dosificación de liberación controlada.

Cuando uno de los componentes, por ejemplo el componente (b), se va a liberar antes que el otro componente, por ejemplo al menos 30 minutos o 1 hora antes, se pueden preparar formulaciones farmacéuticas que tengan el perfil de liberación correspondiente. Un ejemplo de tal formulación es un sistema de liberación de acción osmótica para lograr una liberación retardada del componente (a) por medio de un recubrimiento que, por sí mismo, contiene el componente (b), liberándose éste, por tanto, posteriormente. En un sistema de liberación de este tipo, que es particularmente adecuado para la administración oral, al menos parte y preferentemente toda la superficie del sistema de liberación, preferentemente aquellas partes que entrarán en contacto con el medio de liberación, es/son semipermeables, preferentemente equipadas con un recubrimiento semipermeable, de forma que la(s) superficie(s) sea/sean semipermeable(s) al medio de liberación pero sustancialmente, preferentemente totalmente, impermeables al ingrediente activo, el componente (a), la(s) superficie(s) y/u opcionalmente el recubrimiento comprende al menos una abertura para liberar el ingrediente activo, el componente (a). Además, precisamente esa/esas superficies que está/están en contacto con el medio de liberación está/están provista(s) con un recubrimiento que contiene y que libera el otro componente, el componente (b). Preferentemente esto significa un sistema en forma de tableta que comprende una abertura de liberación, un núcleo de composición farmacéutica osmótica, una membrana semipermeable y una porción polimérica que ejerce presión después del hinchamiento. Un ejemplo adecuado de este tipo de sistema es el

sistema distribuido por ALZA Corporation, USA bajo la denominación OROS<sup>®</sup>, en particular el Sistema OROS<sup>®</sup> Push-Pull<sup>MR</sup>, el Sistema Push-Pull<sup>MR</sup> retardado OROS<sup>®</sup>, el Sistema Push-Pull<sup>MR</sup> Multi-Capa OROS<sup>®</sup>, el Sistema Push-Stick OROS<sup>®</sup> y también, en casos específicos, el L-OROS<sup>MR</sup>.

5 Realizaciones y ejemplos de sistemas de liberación de acción osmótica se describen, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos 4.765.989, 4.783.337 y 4.612.008.

Otro ejemplo de formulación farmacéutica adecuada es una tableta de matriz-gel, tal como los productos desarrollados por Penwest Pharmaceuticals (por ejemplo, bajo el nombre TimeRX). Ejemplos adecuados se proporcionan en las Patentes de Estados Unidos 5.330.761, 5.399.362, 5.472.711 y 5.455.046. Particularmente adecuada es una formulación de matriz retardada con una distribución heterogénea de la composición farmacéuticamente activa, así, por ejemplo, el componente (b) se puede distribuir en la región externa (la parte que entra en contacto con el medio de liberación más rápidamente) de la matriz y el otro componente (a) se distribuye en el interior de la matriz. Al contacto con el medio de liberación, la capa de matriz externa inicialmente (y rápidamente) se hincha y libera en primer lugar el componente paracetamol, seguido de la liberación significativamente (más) retardada del componente (a). Ejemplos de matrices adecuadas incluyen aquellas matrices con 1 a 80% en peso de 1 ó más polímeros hidrofílicos o hidrofóbicos como formadores de matriz farmacéuticamente aceptables. Otro ejemplo de matriz adecuada se puede inferir de la Patente de Estados Unidos 4.389.393 cuyos contenidos se incorporan como referencia en la presente y forman parte de la descripción de la presente invención.

La cantidad de la combinación de la invención farmacéuticamente activa a administrar al paciente puede variar dependiendo de diferentes factores bien conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo del peso del paciente, la vía de administración o la severidad de la enfermedad.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a la utilización de una combinación inventiva tal como se describe en la presente invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor.

En otra realización, la presente invención se refiere a la utilización de una combinación inventiva tal como se describe en la presente invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor, donde el dolor se selecciona entre dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral, dolor de migraña y dolor canceroso.

En otro aspecto adicional, la presente invención se refiere a un método de tratamiento del dolor en un mamífero, preferentemente un humano, que comprende administrar una cantidad eficaz de una combinación inventiva tal como se describe en la presente invención al mamífero.

## 30 Métodos Farmacéuticos

### A. Ensayo de Randall-Selitto en ratas

Las proporciones en peso de los componentes (a) y (b) que conducirán a un efecto supraaditivo (efecto sinérgico) de la composición farmacéutica inventiva se pueden determinar mediante el ensayo de Randall y Selitto, tal como se describe en Arch. Int. Pharmacodyn., 1957, 111: 409 a 419, que es un modelo para el dolor inflamatorio. La parte respectiva de la literatura se incorpora en la presente como referencia y forma parte de la presente descripción.

Se induce un edema en una pata trasera de una rata mediante una inyección de 0,1 ml de suspensión de carragenina ventralmente, sobre el cual se genera dolor 4 horas después incrementando continuamente la presión con un punzón (diámetro de la punta 2 mm). La actividad antinociceptiva y antihiperalgésica de la sustancia ensayada se determina en diferentes puntos en el tiempo después de la administración de la sustancia. El valor medido a determinar y al mismo tiempo también el punto final de la prueba de dolor es la presión a la cual se produce una reacción de vocalización de la rata. Se calcula el efecto posible máximo en porcentaje (%MPE). La presión máxima del punzón es de 250 g. El tamaño del grupo es n = 10.

El análisis de los resultados en cuanto al efecto supraaditivo de la composición farmacéutica de la invención que comprende los componentes (a) y (b) se lleva a cabo por comparación estadística del valor ED<sub>50</sub> aditivo teórico con el valor ED<sub>50</sub> determinado experimentalmente de una combinación denominada de proporción fija (análisis isoblográfico de acuerdo a Tallarida JT, Porreca F y Cowan A., Statistical analysis of drug-drug and site-site interactions with isobolograms, Life Sci 1989; 45: 947-961). Los estudios de interacciones presentados aquí se llevaron a cabo utilizando dosis equieficaces de los dos componentes calculadas a partir de la proporción de los valores ED<sub>50</sub> respectivos de los componentes cuando se administraran solos.

La vía de administración fue intravenosa (i.v.) para (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol (A) e intraperitoneal (i.p.) para el paracetamol. Cuando A se aplicó solo, el efecto máximo se alcanzó 15 minutos después de la administración (punto de tiempo de la primera medida) y se calculó un valor ED<sub>50</sub> de 1.878 (1.694-2.065) mg/kg i.v. El paracetamol indujo un efecto analgésico dosis dependiente con un valor ED<sub>50</sub> de 189,9 (181,3-198,4) mg/kg i.p. respectivamente, alcanzando el efecto máximo 120 minutos después de la administración. Según su punto de tiempo de efecto máximo respectivo, se administró (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol 15 minutos antes y paracetamol 120 minutos antes del punto de tiempo de medición de los experimentos de interacción (es decir el

5 paracetamol se administró 105 minutos antes que (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, respectivamente). De este modo, el punto de tiempo del cálculo de ED<sub>50</sub> de la combinación corresponde al punto de tiempo del efecto máximo del compuesto respectivo. El análisis isobolográfico reveló que los valores ED<sub>50</sub> experimentales de las combinaciones fueron significativamente inferiores a los valores ED<sub>50</sub> teóricos respectivos. Así, los estudios de combinación demuestran una significativa interacción sinérgica entre el (1R-2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol y el paracetamol.

Los resultados del análisis isobolográfico se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 1 Valores ED<sub>50</sub> experimentales de A y paracetamol y análisis isobolográfico de la interacción entre A y paracetamol

	A	Paracetamol	ED <sub>50</sub> teórico comb. A y paracetamol	ED <sub>50</sub> exp. comb. A y paracetamol	Interacción
Sustancia/ED <sub>50</sub> [mg/kg] (intervalo de confianza)	1.878 (1.694-2.065)*	189,9 (181,3-198,4)	95,90 (90,75-101,0)	74,88 (66,63-84,17)	Supra-aditiva (p<0,001)

10 \*: nivel de significación estadística

A partir de la tabla 1 dada anteriormente se puede calcular que la proporción A:paracetamol es 1:101.

**Ejemplo: Preparación de una tableta de combinación de paracetamol**

Composición

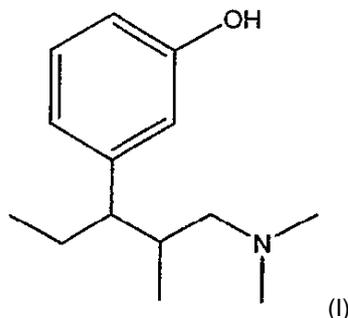
Paracetamol	5.000 g
15 (1R-2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol	500 g
Povidona K25	100 g
Celulosa microcristalina	300 g
Celulosa en polvo	140 g
Ácido esteárico	60 g

20 La povidona se disuelve en 1,5 litros de agua. El paracetamol y el (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol se mezclan en un mezclador de alto corte y los compuestos se granulan agregando la solución de povidona. La masa húmeda se ajusta en tamaño a través de un tamiz de 3 mm y se seca en un horno a 50°C. La masa seca se ajusta al tamaño conjuntamente con celulosa microcristalina y celulosa en polvo a través de un tamiz de 1 mm. La masa se mezcla conjuntamente con el ácido esteárico, que se había hecho pasar a través de un tamiz de 0,315 mm.

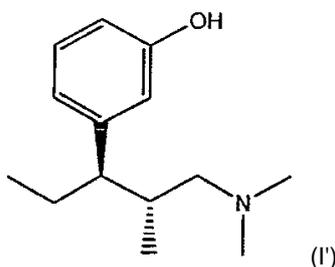
25 La masa final se comprime en una prensa de tabletas Korsch EKO en tabletas de 13 mm de diámetro y con un peso de 610 mg cada una.

## REIVINDICACIONES

1. Combinación que comprende como componente(s):  
a) al menos un 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol de fórmula (I),



- 5 opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de un enantiómero o diastereoisómero, un racemato o en forma de una mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros en cualquier proporción de mezcla, o cualquier sal de adición de ácido correspondiente de los mismos, o cualquier solvato de los mismos, y
- b) Paracetamol.
- 10 2. Combinación según la reivindicación 1, caracterizada porque el componente (a) se selecciona entre (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, (1S,2S)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, (1R,2S)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, (1S,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, y cualquier mezcla de los mismos.
- 15 3. Combinación según la reivindicación 2, caracterizada porque el componente (a) se selecciona entre (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol y (1S,2S)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, y cualquier mezcla de los mismos.
4. Combinación según la reivindicación 2 ó 3, caracterizada porque el componente (a) es el compuesto (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol de fórmula (I'),



- 20 o una sal de adición de ácido del mismo, siendo la sal de adición de ácido clorhidrato preferente.
5. Combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizada porque los componentes (a) y (b) están presentes en tal proporción en peso que la composición ejercerá un efecto sinérgico después de la administración a un paciente.
- 25 6. Composición farmacéutica que comprende una combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y opcionalmente uno o varios agentes auxiliares.
7. Forma de dosificación que comprende una combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y opcionalmente uno o varios agentes auxiliares.

8. Forma de dosificación según la reivindicación 8, caracterizada porque es adecuada para la administración oral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intratecal, intramuscular, intranasal, transmucosal, subcutánea o rectal.
- 5 9. Forma de dosificación según la reivindicación 7 u 8, caracterizada porque uno o los dos componentes (a) y (b) está/están presentes en una forma de liberación controlada.
10. Forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 7-9, caracterizada porque comprende adicionalmente cafeína.
11. Utilización de una combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor.
- 10 12. Utilización según la reivindicación 11, caracterizada porque el dolor se selecciona entre dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral, dolor de migraña y dolor canceroso.
13. Utilización según la reivindicación 11 ó 12, caracterizada porque el dolor se selecciona entre dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral, dolor de migraña y dolor canceroso.
- 15 14. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 11-13, caracterizada porque el medicamento se adapta para la administración simultánea o secuencial, donde el compuesto (a) se puede administrar antes o después del compuesto (b) y donde los compuestos (a) o (b) se administran ya sea por la misma vía de administración o por una vía de administración diferente.