



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 355**

51 Int. Cl.:
A61K 31/135 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08758440 .5**
96 Fecha de presentación : **09.05.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2155179**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.02.2010**

54 Título: **Axomadol para el tratamiento del dolor en caso de artrosis.**

30 Prioridad: **11.05.2007 DE 10 2007 022 790**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.04.2011

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

72 Inventor/es: **Schiene, Klaus;**
Bloms-Funke, Petra;
Bothmer, John y
Lefeber, Claudia

74 Agente: **Aznárez Urbieto, Pablo**

ES 2 357 355 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

Axomadol para el tratamiento del dolor en caso de artrosis

La invención se refiere a la utilización de axomadol para el tratamiento del dolor en caso de artrosis.

5 La artrosis (*Osteoarthritis*, *Arthrosis deformans*) es la enfermedad articular humana más extendida. Se trata de una enfermedad degenerativa dinámica pero de progresión lenta del cartílago y otros tejidos articulares, padecida especialmente por individuos mayores, con episodios inflamatorios intermitentes. Se puede delimitar con respecto a otras enfermedades reumáticas en base a la falta de parámetros de inflamación, movilidad limitada, rigidez articular y características radiológicas.

10 La artrosis o el desgaste articular consiste en un deterioro de las articulaciones que comienza con una degradación del cartílago articular. En casos graves finalmente se producen procesos de transformación en el hueso adyacente que destruyen la superficie de la articulación. Por consiguiente, la enfermedad produce dolor y rigidez de la articulación, limitando el movimiento. Las articulaciones se pueden deformar y finalmente anquilosar por completo. La artrosis es un proceso que, en la mayoría de los casos, progresa lentamente. En primer lugar se produce un engrosamiento de la capa de cartílago y un aumento de la actividad metabólica de los condrocitos. Los cambios en las trabéculas subcondrales conducen a que disminuya la descarga de presión por los huesos esponjosos. La reparación de tejidos es sometida a una mayor carga y con el progreso de la enfermedad se produce un desequilibrio a favor de la destrucción. En el examen radiológico se puede observar un estrechamiento de la cavidad articular y en los bordes se forman osteofitos. Para más detalles, véase por ejemplo el contenido completo de D. Höffler y col., AVP Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, Arzneiverordnung in der Praxis, "Degenerative Gelenkerkrankungen", 2ª Edición 2001; y H. Bröll y col., ClinCum, Edición Especial Septiembre de 2001, Konsensus-Statement, "Arthrose, Diagnostik & Therapie".

25 En principio cualquier articulación puede resultar afectada por cambios artrósicos. No obstante, las articulaciones más afectadas son las de la rodilla (gonartrosis) y de la cadera (coxartrosis), que soportan mucho peso. Con frecuencia la enfermedad también se presenta en las pequeñas articulaciones vertebrales (espondiloartrosis) y en las articulaciones digitales. De acuerdo con la CIE-10, las artrosis de la cadera y la rodilla se definen como enfermedades cartilaginosa primaria que provocan dolorosas limitaciones de movimiento (dolor al comenzar el movimiento, dolor por carga) o disminución de la aptitud de marcha. Se puede producir una inflamación, tal como una sinovitis, aunque no forzosamente.

30 Un síntoma temprano y de referencia de la artrosis es el dolor (tríada temprana: dolor al comenzar el movimiento, dolor por fatiga, dolor por carga; tríada tardía: dolor persistente, dolor nocturno, dolor muscular). El dolor va acompañado de limitaciones de movimiento, sensibilidad a los cambios de tiempo, crepitación. Las causas del dolor en la artrosis consisten principalmente en una irritación de las inserciones periarticulares de tendones y ligamentos, inflamaciones secundarias, dilatación de la cápsula articular, derrames por irritación, aumento de presión en el hueso subcondral y microfracturas.

40 En las primeras etapas, el dolor sólo aparece en caso de carga y se calma después de unos minutos en caso de un movimiento continuado, por ejemplo con una marcha prolongada. Si se produce una inflamación se manifiestan las molestias típicas de la artrosis activa: la articulación duele, se siente caliente y está hinchada. La movilidad es limitada. Con frecuencia la inflamación va desapareciendo incluso sin tratamiento. Esto explica el desarrollo casi siempre intermitente de la artrosis: fases de dolor fuerte y limitación de movimiento se alternan con fases menos dolorosas y con buena movilidad. Cuanto mayor es el avance de los fenómenos de desgaste, menor es el intervalo entre una fase de dolor y la siguiente. Finalmente, el dolor es persistente.

45 Para el tratamiento existen diversas alternativas medicamentosas y no medicamentosas, que se emplean de forma individual o combinadas entre sí:

- medidas generales, por ejemplo natación, ciclismo, gimnasia selectiva, empleo de ayudas para caminar, dieta, etc.;
- 50 - terapia física, por ejemplo aplicación de calor, electroterapia y terapia de movimiento, etc.;
- farmacoterapia;
- técnicas ortopédicas, por ejemplo vendajes, ortesis, etc.; y
- terapia quirúrgica, por ejemplo trasplante de células cartilaginosa autólogas, sustitución articular artificial, etc.

55 Para estimar el éxito de una terapia determinada, la *European League Against Rheumatism* (EULAR) recomienda el *Lequesne Index*, es decir, la evaluación general por parte del médico y la

evaluación del dolor del paciente. La FDA recomienda, además de la evaluación de la tumefacción, el enrojecimiento y la resistencia a la presión de la articulación, la evaluación del dolor y de la función mediante el *Western-Ontario-McMaster-Universities-Osteoarthritis-Index* (WOMAC) y el *Lequesne Index*. La *Osteoarthritis Research Society* recomienda para los medicamentos utilizados para el tratamiento sintomático de la artrosis las escalas del grado de dolor WOMAC como criterio de objetivo principal, el grado de limitación de movimiento WOMAC o *Lequesne Index* como criterios de objetivo secundario, y además la evaluación general por el médico y los pacientes.

5

El espectro farmacoterapéutico de los grupos de principios activos ofrecidos para la terapia de la artrosis incluye

10

- analgésicos no opioides, por ejemplo paracetamol;
- antirreumáticos/antiflogísticos no esteroideos (NSAR), por ejemplo acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, aceclofenaco, diclofenaco, ibuprofeno, ketoprofeno, ácido mefenámico, ácido tiaprofénico, indometacina, lonazolaco, naproxeno, proglumetacina, meloxicam, piroxicam, rofecoxib, celecoxib;

15

- analgésicos opioides, por ejemplo dihidrocodeína, tramadol (Fleischmann y col., CURRENT THERAPEUTIC RESEARCH 2001, 62(2) pp. 113-128), tilidina naloxona, morfina, buprenorfina, oxycodona, fentanilo e hidromorfona;

- antiflogísticos e hiperémicos administrables por vía percutánea;
- suspensiones cristalinas de glucocorticosteroides para inyecciones intraarticulares; y

20

- otros principios activos para inyecciones orales o intraarticulares, por ejemplo glucosamina, ademetonina, oxaceprol, ácido hialurónico, etc.

Los analgésicos opioides no forman parte del repertorio rutinario del tratamiento medicamentoso de la artrosis, pero en determinadas situaciones son indispensables. Sin embargo, los analgésicos opioides convencionales muestran en parte efectos secundarios considerables, principalmente estreñimiento, náuseas, vómitos, dolor de cabeza, sedación, cansancio, depresión respiratoria, alergias y en ocasiones caída de la tensión arterial. Estos efectos secundarios dificultan la terapia prolongada del dolor crónico en caso de artrosis. Por ello, la indicación de un tratamiento con analgésicos opioides convencionales sólo se produce después de agotar todas las demás posibilidades terapéuticas, por ejemplo en caso de pacientes que no son aptos para la cirugía pero que padecen dolores en reposo masivos que no responden a otras sustancias de efecto analgésico.

25

30

Existe una necesidad de métodos alternativos para el tratamiento farmacoterapéutico de la artrosis, que se caractericen por una lucha eficaz contra el dolor y un mejor perfil de efectos secundarios.

Por consiguiente, el objetivo de la invención consistía en descubrir compuestos que fueran eficaces para el tratamiento del dolor en caso de artrosis y que presentaran ventajas con respecto a los analgésicos convencionales.

35

Este objetivo se resuelve mediante el objeto de las reivindicaciones.

La invención se refiere a la utilización de axomadol para producir un medicamento para el tratamiento del dolor en caso de artrosis.

40

Sorprendentemente se ha comprobado que el axomadol aún una excelente eficacia en el tratamiento del dolor en caso de artrosis y un reducido espectro de efectos secundarios. Además se ha comprobado que el axomadol tiene un efecto analgésico en modelos de dolor inflamatorio crónico mejor que el de los analgésicos convencionales, por ejemplo morfina, oxycodona y tramadol.

45

El axomadol, es decir (1*RS*,3*RS*,6*RS*)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diol, es un analgésico sintético de efecto central que es eficaz para el tratamiento de dolores masivos o fuertes, agudos o crónicos. El axomadol se puede utilizar en forma de su base libre o en forma de sal o solvato.

50

El documento EP-A 0 753 506 describe la síntesis de axomadol e investigaciones referentes a su eficacia analgésica en el ensayo *Tail-Flick* (coletazo) en ratones. El documento WO 01/57232 da a conocer la síntesis estereoselectiva del axomadol mediante disociación enzimática de racematos del precursor éster correspondiente. El documento WO 02/43714 da a conocer el axomadol para el tratamiento de la micción urgente o la incontinencia urinaria. El documento WO 03/024444 describe que también se puede utilizar una combinación de principios activos, que incluye axomadol y un antagonista de muscarina, para el tratamiento de la incontinencia urinaria. El documento WO 02/067916 describe el comportamiento de una solución de la sal clorhidrato de axomadol y la solubilidad del sacarinato de

axomadol en agua. El documento WO 2005/009329 da a conocer formulaciones farmacéuticas de axomadol con liberación retardada del principio activo.

5 Para los fines de la descripción, el concepto "axomadol" significa (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diol y sus sales y solvatos farmacéuticamente tolerables.

10 Las sales farmacéuticamente tolerables adecuadas incluyen sales de ácidos inorgánicos y/u orgánicos, por ejemplo ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, preferentemente aminoácidos acetilados, por ejemplo N-acetilalanina, N-acetilcisteína, N-acetilglicina, N-acetilsoleucina, N-acetilileucina, N-acetilmetionina, N-acetilfenilalanina, N-acetilprolina, N-acetilcisteína, N-acetiltreonina, N-acetiltirosina, N-acetilvalina, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido benenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido (-)-canfórico, ácido (+)-canforsulfónico, ácido (-)-canforsulfónico, ácido (+)-canfor-10-sulfónico, ácido (-)-canfor-10-sulfónico, ácido (±)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, resinas intercambiadoras de cationes, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclohexilsulfámico, monododecil éster de ácido sulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido mucoso (ácido múxico, ácido galactosacárido), ácido gensísico, ácido glucosamonocarboxílico (ácido glucoheptónico), ácido D-glucónico, ácido D-glucorónico, ácido L-glutámico, ácido α -oxoglutámico (ácido α -cetoglutámico), ácido hidroxiacético (ácido glicólico), ácido hipúrico (N-benzoilglicina), bromuro de hidrógeno, cloruro de hidrógeno, ácido (+)-L-láctico, ácido (±)-DL-láctico, ácido lactobiónico (ácido 4-O- β -D-galactopiranosil-D-glucónico), ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (±)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido naftalen-2,5-disulfónico, ácido 1-hidroxil-2-naftalencarboxílico, ácido nicotínico, ácido nítrico, oleína (ácido oleico), ácido sérico (ácido orótico, ácido uridin-6-carboxílico), ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pámico (ácido embónico), ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, ácido aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, tanino (ácido tánico), ácido (+)-L-tartárico, ácido (±)-DL-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluensulfónico y ácido undecilénico. Las sales preferentes son clorhidrato, sacarinato, dihidrogenofosfato, hidrogenofosfato y fosfato.

30 El axomadol también se puede presentar en forma de una mezcla de las sales de los ácidos orgánicos e inorgánicos arriba mencionados, en cualquier proporción de mezcla.

35 En una forma de realización preferente, el medicamento consiste en una forma medicinal sólida. Preferentemente, el medicamento está confeccionado para la administración oral. No obstante también son posibles otras formas de administración, por ejemplo administración bucal, sublingual, transmucosal, rectal, intralumbal, intraperitoneal, transdérmica, intravenosa, intramuscular, intraglótea, intracutánea y subcutánea.

40 Dependiendo de su confección, el medicamento contiene preferentemente aditivos y/o adyuvantes adecuados. Los aditivos y/o adyuvantes adecuados en el sentido de esta invención son todas las sustancias del estado actual de la técnica conocidas por los especialistas para la obtención de formulaciones galénicas. La selección de estos adyuvantes y de la cantidad a utilizar de los mismos depende de la forma de administración del medicamento, es decir, por vía oral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal o local.

45 Para la administración oral son adecuados los preparados en forma de pastillas, pastillas masticables, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos o jarabes, y para la administración parenteral, tópica y por inhalación son adecuadas las soluciones, suspensiones, preparados secos de fácil reconstitución y pulverizaciones. Otra posibilidad consiste en supositorios para la utilización rectal. La utilización en un depósito en forma disuelta, en una lámina de soporte o en un parche, dado el caso añadiendo agentes promotores de la penetración en la piel, son ejemplos de formas adecuadas de administración percutánea.

50 Como ejemplos de adyuvantes y aditivos para las formas de administración oral se mencionan: disgregantes, lubricantes, aglutinantes, materiales de carga, productos desmoldeantes, dado el caso disolventes, saborizantes, azúcares, en particular materiales soporte, diluyentes, colorantes, antioxidantes, etc.

55 Para los supositorios se pueden utilizar, entre otros ingredientes, ceras o ésteres de ácidos grasos, y para los medios de administración parenteral se pueden emplear sustancias vehículos, conservantes, agentes auxiliares de suspensión, etc.

Adyuvantes pueden ser por ejemplo: agua, etanol, 2-propanol, glicerina, 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,

5 gomas naturales y sintéticas, goma arábica, alginatos, dextrano, ácidos grasos saturados e insaturados, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de cinc, estearato de glicerilo, sulfato de lauril-sodio, aceites comestibles, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de soja, lecitina, lactato sódico, polioxitelen y polioxipropilen 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 cinc, dióxido de silicio, óxido de titanio, dióxido de titanio, sulfato de magnesio, sulfato de cinc, sulfato de calcio, potasa, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, bromuro de potasio, yoduro de potasio, talco, caolín, pectina, crospovidona, agar y bentonita.

10 La producción de los medicamentos y de las composiciones farmacéuticas según la invención tiene lugar con ayuda de los medios, dispositivos, métodos y procedimientos bien conocidos en la técnica actual de la formulación farmacéutica, tal como se describen por ejemplo en "Remington's Pharmaceutical Sciences", editores A.R. Gennaro, 17. Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), especialmente en el tomo 8, capítulos 76 a 93.

15 Por ejemplo, para una formulación sólida tal como una pastilla, el principio activo del medicamento se puede granular con un material portador farmacéutico, por ejemplo ingredientes convencionales de pastillas 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 el principio activo en una distribución homogénea. Por el concepto "distribución homogénea" se entiende aquí que el principio activo está distribuido uniformemente por toda la composición, de modo que ésta se puede dividir sin más en formas de dosificación unitaria de igual eficacia, como pastillas, cápsulas o grageas. A continuación, la composición sólida se divide en formas de dosificación unitaria. Las pastillas o píldoras también se pueden componer con un revestimiento o de otro modo para preparar una forma de dosificación de liberación retardada. Productos de revestimiento adecuados son, entre otros, ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y/o acetato de celulosa.

30 La cantidad de axomadol que se ha de administrar a los pacientes varía en función del peso del paciente, del tipo de administración y de la gravedad de la enfermedad. En una forma de realización preferente, el medicamento contiene axomadol en una cantidad de 10 a 2.000 mg, preferiblemente de 15 a 1.000 mg, de forma especialmente preferente de 20 a 500 mg, con respecto a la base libre.

35 Los preparados a utilizar por vía oral, rectal o percutánea pueden liberar el axomadol de forma retardada. Preferentemente, el medicamento está confeccionado para ser administrado una vez al día, dos veces al día (bid) o tres veces al día, siendo especialmente preferente una administración dos veces al día (bid).

La liberación retardada de axomadol se puede lograr por ejemplo mediante retardo con ayuda de una matriz, un revestimiento o sistemas de liberación de efecto osmótico (véase, por ejemplo, el documento WO 2005/009329).

En una forma de realización preferente

- 40 - el medicamento está confeccionado para la administración oral; y/o
- el medicamento consiste en una forma medicinal sólida y/o comprimida y/o revestida con una película; y/o
- el medicamento libera axomadol desde una matriz; y/o
- 45 - el medicamento contiene axomadol en una cantidad del 0,001 al 99,999% en peso, preferentemente del 0,1 al 99,9% en peso, de forma especialmente preferente del 1,0 al 99,0% en peso, de forma particularmente preferente del 2,5 al 80% en peso, de forma totalmente preferente del 5,0 al 50% en peso y en particular del 7,5 al 40% en peso, con respecto al peso total del medicamento; y/o
- 50 - el medicamento contiene un material portador farmacéuticamente tolerable y/o adyuvantes farmacéuticamente tolerables; y/o
- el medicamento presenta una masa total de 25 a 2.000 mg, preferentemente de 50 a 1.800 mg, de forma especialmente preferente de 60 a 1.600 mg, de forma particularmente preferente de 70 a 1.400 mg, de forma totalmente preferente de 80 a 1.200 mg y en particular de 100 a 1.000 mg; y/o
- 55 - el medicamento se selecciona de entre el grupo consistente en pastillas, cápsulas, pellets y granulados.

El medicamento se puede presentar tanto en forma de pastilla sencilla como en forma de pastilla revestida (por ejemplo como pastilla revestida con una película o gragea). Normalmente, las pastillas son redondas y biconvexas, no obstante también son posibles formas oblongas. Además son posibles los granulados, esferoides, pellets o microcápsulas, que se rellenan en bolsitas o cápsulas o que se comprimen en pastillas que se descomponen.

5

Son preferentes los medicamentos que contienen al menos entre un 0,001 y un 99,999% en peso de axomadol, en particular dosis eficaces más bajas para evitar efectos secundarios. El medicamento contiene preferentemente del 0,01% en peso al 99,99% en peso de axomadol, preferiblemente del 0,1 al 90% en peso, de forma especialmente preferente del 0,5 al 80% en peso, de forma totalmente preferente del 1,0 al 50% en peso y en particular del 5,0 al 20% en peso.

10

De forma especialmente preferente, el medicamento consiste en una forma farmacéutica oral que está confeccionada para ser administrada dos veces al día y que contiene de 10 a 2.000 mg de axomadol, con respecto a la base libre. El axomadol tiene un marcado efecto antihiperalgésico demostrado en el modelo animal *Complete Freund Adyuvant* (CFA) (adyuvante completo de Freund).

15

De acuerdo con la invención, el axomadol se utiliza para el tratamiento del dolor en caso de artrosis. Preferentemente, la artrosis se selecciona de entre el grupo consistente en gonartrosis, coxartrosis y espondiloartrosis.

La artrosis dolorosa consiste preferentemente en artrosis en el sentido de la CIE-10 (clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas de salud relacionados, edición OMS, preferiblemente situación 2007). Preferentemente, la artrosis se selecciona entre poliartrosis [M15], coxartrosis [M16], gonartrosis [M17], artrosis de la primera articulación carpometacarpiana [M18], otras artrosis [M19] y espondilosis [M47]. Las designaciones indicadas entre corchetes se refieren a la nomenclatura utilizada en la CIE-10.

20

Si la artrosis consiste en poliartrosis [M15], ésta se selecciona preferentemente de entre el grupo consistente en (osteo)artrosis primaria generalizada [M15.0], nódulos de Heberder (con artropatía) [M15.1], nódulos de Bouchard (con artropatía) [M15.2], artrosis secundaria múltiple [M15.3], (osteo)artrosis erosiva [M15.4], otras poliartrosis [M15.8] y poliartrosis no especificadas ((osteo)artrosis generalizada sin información más detallada) [M15.9].

25

Si la artrosis consiste en coxartrosis [M16], ésta se selecciona preferentemente de entre el grupo consistente en coxartrosis primaria bilateral [M16.0], otras coxartrosis primarias (unilaterales o sin información más detallada) [M16.1], coxartrosis bilateral a consecuencia de displasia [M16.2], otras coxartrosis displásicas (unilaterales o sin información más detallada) [M16.3], coartrosis postraumática bilateral [M16.4], otras coxartrosis postraumáticas [M16.5] (unilaterales o sin información más detallada), otras coxartrosis secundarias bilaterales [M16.6], otras coxartrosis secundarias (unilaterales o sin información más detallada) [M16.7] y coxartrosis no especificadas [M16.9].

30

35

Si la artrosis consiste en gonartrosis [M17], ésta se selecciona preferentemente de entre el grupo consistente en gonartrosis primaria bilateral [M17.0], otras gonartrosis primarias (unilaterales o sin información más detallada) [M17.1], gonartrosis postraumática bilateral [M17.2], otras gonartrosis postraumáticas [M17.3] (unilaterales o sin información más detallada), otras gonartrosis secundarias bilaterales [M17.4], otras gonartrosis secundarias (unilaterales o sin información más detallada) [M17.5] y gonartrosis no especificadas [M17.9].

40

Si la artrosis consiste en artrosis de la primera articulación carpometacarpiana [M18], ésta se selecciona preferentemente de entre el grupo consistente en artrosis primaria bilateral de la primera articulación carpometacarpiana [M18.0], otras artrosis primarias de la primera articulación carpometacarpiana (unilaterales o sin información más detallada) [M18.1], artrosis postraumática bilateral de la primera articulación carpometacarpiana [M18.2], otras artrosis postraumáticas de la primera articulación carpometacarpiana [M18.3] (unilaterales o sin información más detallada), otras artrosis secundarias bilaterales de la primera articulación carpometacarpiana [M18.4], otras artrosis secundarias de la primera articulación carpometacarpiana (unilaterales o sin información más detallada) [M18.5] y artrosis de la primera articulación carpometacarpiana no especificadas [M18.9].

45

50

Si la artrosis consiste en otras artrosis [M19], ésta se selecciona preferentemente de entre el grupo consistente en artrosis primaria de otras articulaciones (artrosis primaria sin información más detallada) [M19.0], artrosis postraumática de otras articulaciones (artrosis postraumática sin información más detallada) [M19.1], artrosis secundaria de otras articulaciones (artrosis secundaria sin información más detallada) [M19.2], otras artrosis especificadas [M19.8] y artrosis no especificadas [M19.9].

55

Preferentemente, el dolor es de intensidad moderada a fuerte. En una forma de realización preferente, el dolor se selecciona de entre el grupo consistente en dolor al comenzar el movimiento, dolor por carga, dolor por fatiga, dolor por presión periarticular, dolor radiante (por ejemplo dolor de rodilla en caso de coxartrosis), dolor en reposo después de mantener prolongadamente una misma posición, dolor

permanente, dolor espontáneo, dolor por movimiento, dolor nocturno, dolor muscular, dolor en posición extrema, dolor óseo como dolor espontáneo y dolor en reposo. El dolor consiste preferiblemente en hiperalgesia o alodinia. La hiperalgesia está inducida preferentemente de forma térmica o mecánica. Aunque los medicamentos según la invención sólo muestran unos efectos secundarios reducidos, por ejemplo para evitar determinadas formas de dependencia puede resultar ventajoso utilizar, además de axomadol, también antagonistas de morfina, en particular naloxona, naltrexona y/o levalorfan.

5

La invención también se refiere a la utilización de axomadol en un procedimiento para el tratamiento del dolor en caso de artrosis, en el que se administra axomadol a un paciente en una cantidad farmacéuticamente tolerable.

10

Los siguientes ejemplos sirven para explicar más detalladamente la invención.

Ejemplos

1. Estudios clínicos

Se realizaron dos estudios, cada uno de ellos con una duración de tratamiento de 4 semanas, para determinar la eficacia y seguridad del axomadol en pacientes con dolor crónico de intensidad media a fuerte debido a osteoartritis (artrosis, OA) de la clase funcional I-III. Los dos estudios presentaban un diseño de grupos paralelos aleatorizados, multicéntrico, doble ciego, con doble agente ficticio, con control placebo y activo.

15

Los pacientes tratados con axomadol mostraron una disminución clínicamente significativa de la intensidad del dolor después de 4 semanas.

20

Durante todo el tiempo de estudio, en los dos estudios se produjeron efectos no deseados con mayor frecuencia en los grupos de pacientes tratados con la sustancia activa que en los grupos de pacientes a los que se les administró el placebo. Estos efectos no deseados son típicos en general de los analgésicos de efecto central.

Estudio A:

25

En este estudio, los pacientes con OA de cadera o rodilla se dividieron en 5 grupos. A los pacientes de 3 de estos grupos se les administraron dosis diarias diferentes de axomadol (con respecto a la base libre 44, 66 y 110 mg dos veces al día en cada caso), un grupo recibió tramadol (100 mg dos veces al día) y a un grupo se le trató con placebo dos veces al día.

30

En todos los grupos de pacientes se comprobó en cada momento de evaluación una reducción de la intensidad del dolor en comparación con el dolor base de referencia. En el *full analysis set* (grupo completo de análisis) se observó el día 29 una reducción clínicamente relevante de la intensidad del dolor en los grupos de pacientes tratados con axomadol. Esta mejoría no se observó en los grupos tratados con tramadol y placebo.

35

En el *per protocol set* (grupo de análisis por protocolo) se pudo observar una disminución clínicamente relevante de la intensidad del dolor en función de la dosis (mayor eficacia con mayor dosis) y el grupo de pacientes que recibieron 110 mg de axomadol dos veces al día tuvo resultados estadísticamente significativos ($p < 0,05$) en comparación con el grupo placebo.

40

La aparición de los efectos no deseados más frecuentes fue mayor en el grupo de pacientes que recibieron 110 mg de axomadol dos veces al día que en todos los demás grupos de tratamiento. Los efectos no deseados más frecuentes consistían en náuseas, estreñimiento, sudoración excesiva, mareos, vómitos, dolor de cabeza, sequedad de la boca y somnolencia.

Estudio B:

45

En este estudio, los pacientes con OA de rodilla se dividieron en 4 grupos. Dos de los grupos de pacientes recibieron diferentes dosis de clorhidrato de axomadol: 100 mg y 150 mg con respecto a la base libre, en cada caso dos veces al día después de un tiempo de valoración de 2 semanas en el que la dosis de axomadol se aumentó cada semana. Otro grupo de pacientes recibió oxiconona CR (20 mg dos veces al día) después de un tiempo de valoración en el que la oxiconona CR se incrementó de 10 mg a 20 mg dos veces al día. Otro grupo recibió placebo dos veces al día.

50

El análisis de la intensidad media del dolor de las últimas 24 h el día 29 mostró en el caso del grupo de pacientes que recibieron 100 mg de axomadol dos veces al día una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,0190$) en comparación con el placebo en el *full analysis set*.

En el *per protocol set*, tanto los dos grupos de amoxadol ($p = 0,0068$ en el caso del grupo de 100 mg de amoxadol y $p = 0,0079$ en el caso del grupo de 150 mg de amoxadol) como el grupo de oxiconona ($p = 0,154$) mostraron una diferencia estadísticamente significativa del punto final primario en

comparación con el grupo placebo. Diferentes puntos finales secundarios confirman estos resultados tanto en el *full analysis set* como en el *per protocol set*.

5 En el estudio B se produjeron más efectos no deseados en los tres grupos activos que en el grupo placebo. En los grupos de axomadol, estos efectos no deseados fueron en la mayoría de los casos de ligeros a moderados. Sin embargo, los efectos secundarios no deseados que condujeron a una interrupción del estudio en los pacientes individuales fueron dos veces más frecuentes en el grupo de oxicodona (31,5% de los pacientes) que en los dos grupos de axomadol (16,3% en el grupo de 100 mg y 17,7% en el grupo de 150 mg). Los efectos no deseados más frecuentes consistieron en estreñimiento, náuseas, vómitos y sequedad de la boca.

10 2. Efecto antihiperalgésico en el modelo de dolor inflamatorio crónico

La investigación para determinar el efecto antihiperalgésico del axomadol en el dolor inflamatorio crónico se llevó a cabo en el modelo animal *Complete Freund Adjuvant* (CFA) (adyuvante completo de Freund) en ratas.

15 La monoartritis provocada por el adyuvante completo de Freund (CFA) constituye un modelo de inflamación crónica. Mediante una inyección de una pequeña cantidad de CFA (100 µg M, tuberculosis) en la pata trasera se produce una reacción inflamatoria local limitada a una duración de 2-4 semanas. La hiperalgnesia que se produce paralelamente (de ahí también el nombre de hiperalgnesia CFA (HA-CFA), que se utiliza más adelante) se limita a estímulos mecánicos o térmicos en la pata inflamada.

20 Como animales de experimentación se utilizaron ratas Sprague Dawley de un criador comercial (Janvier, Bélgica) con un peso de 140-160 g. La HA-CFA se indujo en las ratas mediante inyección subplantar de CFA (100 µl de las micobacterias 1 mg/ml (M. tuberculosis, inactivadas por calor)/suspensión oleaginosa (IFA; Difco)) en la pata trasera derecha (ipsilateral). El día de la inyección se definió como día 0 (d 0).

25 La hiperalgnesia en respuesta a un estímulo táctil mecánico se determinó mediante un aparato de medición electrónico von Frey (Somedic Electronic von Frey System; Somedic Sales AB, Hörby, Suecia). La pata se estimuló en la zona subplantar con el filamento von Frey. Para cuantificar la sensibilidad tanto de la pata ipsilateral como de la pata contralateral frente al estímulo mecánico se indicó el umbral de retirada de la pata en gramos de presión aplicada. A partir de los cuatro valores de medición por pata se calculó el valor mediano. El umbral de retirada de la pata ipsilateral y la pata contralateral se determinó el día 1 después de la inyección antes (= valor previo) de la administración de la sustancia y en determinados momentos (15, 30 y 60 minutos) después de dicha administración (valor de medición). La eficacia de una sustancia se calculó como el % de inhibición de la hiperalgnesia de la siguiente manera:

$$\% \text{ de inhibición de la HA} = (1 - \text{valor de medición HA} / \text{valor previo HA}) \times 100$$

35 Valor previo HA = umbral de retirada contralateral - umbral de retirada ipsilateral antes de la administración de la sustancia.

Valor de medición HA = umbral de retirada contralateral - umbral de retirada ipsilateral después de la administración de la sustancia.

40 Para cada grupo de animales de experimentación se utilizaron en total 10 ratas. El valor medio ± EEM (error estándar de la media) se calculó a partir de los valores medianos de los animales individuales. El cálculo de la significación estadística se llevó a cabo con ayuda del análisis de dos factores de la varianza (ANOVA) en mediciones repetidas. En caso de un efecto significativo del tratamiento se llevó a cabo una comparación por parejas en diferentes momentos de medición mediante un ensayo de significancia de Fisher seguido de un ensayo Dunnett post-hoc. Los resultados se evaluaron como estadísticamente significativos en caso de $p < 0,05$.

45 Para determinar la eficacia máxima (*efficacy*) se administró la sustancia hasta la dosis intravenosa (i.v.) máxima posible. La dosis máxima posible se definió como la dosis que todavía no mostraba ningún efecto secundario que influyera en la medición ni ningún efecto antinociceptivo fuerte en la pata no tratada, y cuando otro aumento de la dosis sí provocaba dicho efecto.

50 La eficacia máxima (*efficacy*) se determinó a partir de la inhibición máxima de la hiperalgnesia que se podía lograr dentro de un intervalo de dosis, que no inducía 1. ningún solapamiento con efectos antinociceptivos en la pata contralateral y/o 2. ningún efecto secundario en una medida que pudiera influir en la interpretación de los valores de medición.

Resultado:

El axomadol reduce significativamente la hiperalgnesia inducida por CFA.

Después de la administración intravenosa de 10 mg/kg de axomadol-HCl se logró un efecto antihiperalgésico máximo de un 40%. Dosis más altas que ésta condujeron a una disminución del efecto antihiperalgésico al 9% y a un solapamiento con un efecto antinociceptivo adicional.

5 Después de la administración de los analgésicos de efecto central morfina, oxicodona y tramadol (véase la tabla) se logró un efecto máximo claramente inferior al obtenido con el axomadol-HCl (en cada caso < 30% inhibición de la hiperalgnesia).

Los resultados de las investigaciones con axomadol-HCl y con otros analgésicos de efecto central se resumen en la siguiente tabla:

	Sustancia	Dosis [mg/kg] i.v.	% inhibición de la HA	Observaciones
Invencción	Axomadol-HCl	2,15	16	Efecto máx. = 40% con 10 mg/kg.
		4,64	31	A partir de 14,7 mg/kg: Solapamiento con efecto antinociceptivo
		10,0	40	
		14,7	9	
Comparación	Morfina	0,46	8	Efecto máx. = 27% con 2,15 mg/kg
		1,00	20	A partir de 4,64 mg/kg: Solapamiento con efecto antinociceptivo y aparición de efectos secundarios que influyen negativamente en la medición.
		2,15	27	
		4,64	18	
	Oxicodona	0,215	18	Efecto máx.= 26% con 0,681 mg/kg
		0,464	12	A partir de 0,681 mg/kg: Solapamiento con efecto antinociceptivo y aparición de efectos secundarios que influyen negativamente en la medición.
		0,681	26	
	Tramadol	2,15	5	Efecto máx. = 29% con 4,64 mg/kg
		4,64	29	A partir de 4,64 mg/kg: Solapamiento con efecto antinociceptivo y aparición de efectos secundarios que influyen negativamente en la medición.
		6,81	28	

REIVINDICACIONES

1. Utilización de axomadol para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor en caso de artrosis.
2. Utilización según la reivindicación anterior, caracterizada porque el medicamento consiste en una forma medicinal sólida.
- 5 3. Utilización según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque el medicamento está confeccionado para la administración oral.
4. Utilización según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el medicamento está confeccionado para ser administrado dos veces al día (*bid*).
- 10 5. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el medicamento contiene axomadol en una cantidad de 10 a 2.000 mg.
6. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el axomadol se presenta en forma de clorhidrato.
7. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la artrosis se selecciona de entre el grupo consistente en gonartrosis, coxartrosis y espondiloartrosis.
- 15 8. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el dolor es de intensidad moderada a fuerte.
9. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el dolor se selecciona de entre el grupo consistente en dolor al comenzar el movimiento, dolor por carga, dolor por fatiga, dolor por presión periarticular, dolor radiante, dolor en reposo después de mantener prolongadamente una misma posición, dolor permanente, dolor espontáneo, dolor por movimiento, dolor nocturno, dolor muscular, dolor en posición extrema y dolor óseo como dolor espontáneo y dolor en reposo.
- 20