



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 763**

51 Int. Cl.:
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07724561 .1**
96 Fecha de presentación : **25.04.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2012763**
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 un NSAID.**

30 Prioridad: **28.04.2006 EP 06008850**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.05.2011

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

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

74 Agente: **Aznárez Urbieto, Pablo**

ES 2 358 763 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 un nsaid.

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) uno o más medicamentos antiinflamatorios no esteroideos NSAID, una formulación farmacéutica y una forma de dosificación que comprende tal combinación, así como a un método de tratamiento del dolor en un mamífero, por ejemplo dolor crónico o agudo, caracterizado porque los componentes (a) y (b) se administran simultánea 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.

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.

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.

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

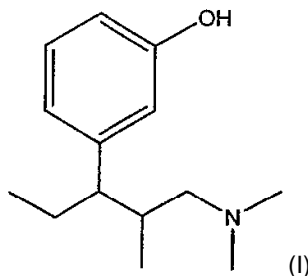
En "Merck Manual of Diagnosis and Therapy", edición 17, 1999, Merck Research Laboratories, New Jersey, USA, se describe la utilización de NSAID para el tratamiento del dolor.

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.

Se ha descubierto que una combinación que comprende (a) el compuesto 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol y (b) al menos un medicamento antiinflamatorio no esteroideo (NSAID) 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.

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)



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) uno o varios fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) seleccionados de entre el grupo consistente en diclofenaco, diclofenaco sódico, dipirona (metamizol), metamizol sódico, ibuprofeno, cetoprofeno, (+)-ibuprofeno y (-)-ibuprofeno.

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,

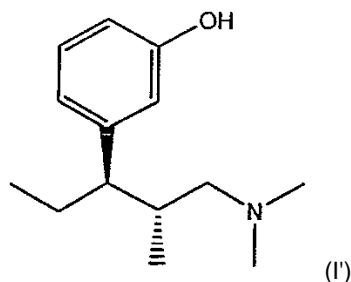
5 (1S,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol,

y mezclas de los mismos.

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

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

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



10

o una sal de adición de ácido del mismo y

- b) uno o varios fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) seleccionados de entre el grupo consistente en diclofenaco, diclofenaco sódico, dipirona (metamizol), metamizol sódico, ibuprofeno, cetoprofeno, (+)-ibuprofeno y (-)-ibuprofeno.

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 COX-II se induce durante la inflamación y también la COX-II se expresa en el sistema nervioso central.

40

El término fármaco antiinflamatorio no esteroideo tal como se utiliza en la presente invención designa compuestos que muestran esencialmente una inhibición específica de COX-I o una inhibición mixta de COX-I/II, de

modo que no están incluidos los inhibidores de COX-II selectivos. El término fármacos antiinflamatorios no esteroideos del componente (b) tal como se utiliza en la presente incluye cualquier forma posible de estos NSAID, en particular incluye estereoisómeros tales como enantiómeros, solvatos, sales así como los correspondientes solvatos y polimorfos de los mismos. Por ejemplo, el término ibuprofeno tal como se utiliza aquí incluye, en particular, sus mezclas racémicas, sus mezclas no racémicas y sus estereoisómeros puros, tal como (S)-(+)-ibuprofeno y el término diclofenaco tal como se utiliza aquí puede incluir, en particular, su sal diclofenaco Sódico.

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos así como los procesos 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 dichas descripciones de la literatura se incorporan como referencia y forman parte de la presente descripción.

En otra realización de la combinación de la invención, el componente (b) se selecciona de entre el grupo consistente en diclofenaco, diclofenaco sódico, dipirona (metamizol), metamizol sódico, ibuprofeno y cetoprofeno.

En todavía otra realización de la combinación de la invención, el componente (b) se selecciona de entre el grupo consistente en diclofenaco e ibuprofeno.

En todavía otra realización de la combinación de la invención, el componente (b) se selecciona de entre el grupo consistente en metamizol, metamizol sódico y cetoprofeno

Otras realizaciones específicas de la presente invención son combinaciones que comprenden:

- a) (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol o su sal de adición clorhidrato y (b) diclofenaco, y
- a) (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol o su sal de adición clorhidrato y (b) ibuprofeno.

Otras realizaciones específicas de la presente invención son combinaciones seleccionadas de entre el grupo consistente en:

- a) (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol o su sal de adición clorhidrato y (b) diclofenaco sódico,
- a) (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol o su sal de adición clorhidrato y (b) cetoprofeno y
- a) (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol o su sal de adición clorhidrato y (b) metamizol sódico.

En caso de que el diclofenaco o el ibuprofeno formen parte de la combinación de la invención, estas sustancias se pueden administrar en su dosificación diaria usual.

Preferentemente, la cantidad diaria de diclofenaco administrada a un paciente oscila entre 25 y 300 mg, con especial preferencia la cantidad es de 35 a 200 mg, en particular de 50 a 150 mg.

Preferentemente la cantidad diaria de ibuprofeno administrada a un paciente oscila entre 300 y 2.400 mg, con especial preferencia la cantidad es de 350 a 1.600 mg, en particular de 400 a 1.200 mg.

En caso de que el cetoprofeno o el metamizol sódico formen parte de la combinación de la invención, estas sustancias se pueden administrar en su dosificación diaria usual.

Preferentemente, la cantidad diaria de cetoprofeno administrada a un paciente oscila entre 1 y 250 mg, en especial es de 5 a 200 mg.

Preferentemente, la cantidad diaria de metamizol sódico administrada a un paciente oscila entre 1 y 4.500 mg, preferentemente es de 5 a 4.000 mg.

El (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol se administra preferentemente a un paciente en una dosificación diaria de 25 a 1.000 mg, con particular preferencia en una dosificación de 50 a 800 mg, en especial en una dosificación de 100 a 600 mg.

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

En todavía otra realización de la combinación de la invención, los componentes (a) y (b) están presentes en tal proporción en peso que la composición resultante ejercerá un efecto sinérgico cuando se administra a un paciente. Las proporciones en peso adecuadas se pueden determinar por métodos bien conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo mediante la prueba de Randall-Selitto descrita más adelante.

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.

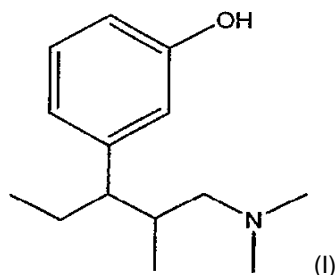
En otra forma de realización de la presente invención, los componentes (a) y (b) se pueden administrar en un régimen de dosificación específica para tratar el dolor, por ejemplo dolor crónico o dolor agudo. Los componentes (a) y (b) se pueden administrar simultánea o secuencialmente uno tras otro, en 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.

Algunos fármacos antiinflamatorios no esteroideos tales como el diclofenaco e el ibuprofeno tienen grupos ácidos tales como grupos carboxi y se pueden usar como tales para formar sales de adición de ácido con el compuesto 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol de fórmula (I), incorporando así ambos componentes (a) y (b) en una sola y misma sal.

Por tanto, en otra realización de la presente invención la combinación de la invención comprende los componentes (a) y (b) en forma de una sal formada a partir de estos dos componentes. Tal formación de sal puede ser parcial, es decir la composición de la invención comprende uno o los dos componentes también en su forma no salina, o la formación de sal puede ser esencialmente completa.

Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención se refiere a una sal formada a partir de

a) al menos un 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol de fórmula (I),



opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de un enantiómero o un diastereoisómero, un racemato o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o cualquier solvato de los mismos, y

b) uno o más medicamentos antiinflamatorios no esteroideos ácidos (NSAID) que tienen un grupo capaz de formar una sal con el componente (a), seleccionados de entre el grupo consistente en diclofenaco, dipirona (metamizol), ibuprofeno, cetoprofeno, (+)-ibuprofeno y (-)-ibuprofeno.

En la sal farmacéutica, el componente de sal catiónica se forma a partir de (a) el compuesto 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol de fórmula (I) y el componente de sal aniónica se forma a partir de (b) un fármaco antiinflamatorio no esteroideo ácido seleccionado de entre el grupo consistente en diclofenaco, dipirona (metamizol), ibuprofeno, cetoprofeno, (+)-ibuprofeno y (-)-ibuprofeno.

En una realización de la sal farmacéutica de la invención, el componente (a) se selecciona de 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,

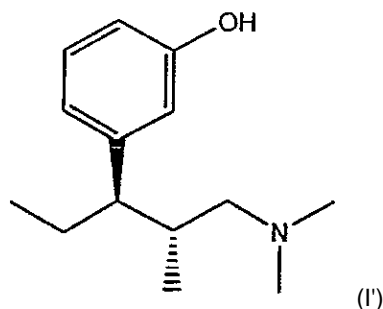
(1S,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol y cualquier mezcla de los mismos.

En todavía otra realización de la sal farmacéutica de la invención, el componente (a) se selecciona de entre:

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

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

En otra realización de la sal farmacéutica de la invención, el componente (a) es el compuesto (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol de fórmula (I')



En otra realización de la sal farmacéutica de la invención, el medicamento antiinflamatorio no esteroideo ácido se selecciona de entre el grupo consistente en diclofenaco, dipirona (metamizol), ibuprofeno y cetoprofeno.

5 Realizaciones particulares de las sales farmacéuticas de la invención, son las sales de adición formadas a partir de:

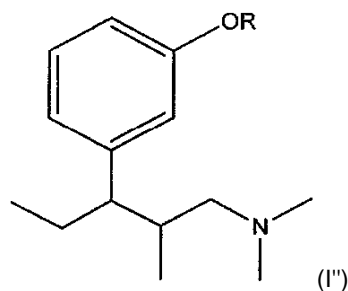
(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol y diclofenaco, y
(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol e ibuprofeno.

10 Otras realizaciones particulares de las sales farmacéuticas de la invención, son las sales de adición formadas a partir de

(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol y cetoprofeno, y
(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol y metamizol.

15 El compuesto 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol del componente (a) y el componente NSAID (b) también pueden estar enlazados entre sí, por ejemplo mediante un enlace covalente. Tal enlace covalente, por ejemplo, se puede obtener a partir del grupo hidroxilo fenólico del componente (a) y el grupo carboxi de un NSAID de acuerdo con el componente (b), obteniéndose así un enlace éster.

Por consiguiente, en todavía otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I'')



20 donde R es un fragmento de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID) que está acoplado al átomo de oxígeno por medio de un enlace covalente,

25 opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de un enantiómero o un diastereoisómero, un racemato o en forma de mezcla de sus estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros en cualquier proporción de mezcla, o cualquier sal correspondiente del mismo, o cualquier solvato del mismo, seleccionado de entre el grupo consistente en diclofenaco, dipirona (metamizol), ibuprofeno, cetoprofeno, (+)-ibuprofeno y (-)-ibuprofeno.

En una realización, el compuesto de fórmula I'' se deriva de

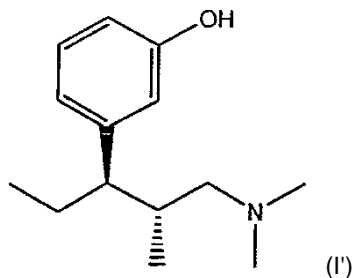
(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol,
30 (1S,2S)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol,
(1R,2S)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol,
(1S,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol y cualquier mezcla de los mismos.

En otra realización el compuesto de la fórmula I" se deriva de

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

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

5 En todavía otra realización, el compuesto de la fórmula I" se deriva del compuesto (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol de fórmula (I')



En otra realización, el compuesto de la fórmula I" se deriva de un medicamento antiinflamatorio no esteroideo ácido seleccionado de entre el grupo consistente en diclofenaco, dipirona (metamizol), ibuprofeno y cetoprofeno.

10 Las combinaciones de la invención, las sales farmacéuticas de la invención así como los compuestos de la invención de fórmula (I") son seguros toxicológicamente y, por tanto, son adecuados para el tratamiento de mamíferos, particularmente humanos, incluyendo niños pequeños, niños y adultos.

15 Por tanto, 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/o una sal farmacéutica tal como se describe aquí y/o un compuesto de fórmula (I") tal como se describe aquí y uno o varios agentes auxiliares.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica que comprende una combinación de la invención tal como se describe aquí y/o una sal farmacéutica como se describe aquí y/o un compuesto de fórmula (I") como se describe aquí y uno o varios agentes auxiliares.

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

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

25 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.

30 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, polioxi-etileno y propilen 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.

35 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) y/o las sales farmacéuticas de la invención y/o el compuesto de fórmula (I') de la invención 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[®], en particular el Sistema OROS[®] Push-Pull^{MR}, el Sistema Push-Pull^{MR} retardado OROS[®], el Sistema Push-Pull^{MR} Multi-Capa OROS[®], el Sistema Push-Stick OROS[®] y también, en casos específicos, el L-OROS^{MR}.

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, el contenido de las cuales se incorpora como referencia en la presente y forman parte de la descripción de la presente invención.

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 y/o de las sales farmacéuticas de la invención y/o del compuesto de fórmula (I'') para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a la utilización de una combinación inventiva tal como se describe en la presente invención y/o de las sales farmacéuticas de la invención y/o del compuesto de fórmula (I'') para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor, donde el dolor se selecciona de entre dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral, dolor por migraña y dolor canceroso.

En todavía otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento del dolor en un mamífero, preferentemente un humano, que comprende la administración de una cantidad eficaz de una combinación inventiva tal como se describe en la presente invención y/o de las sales farmacéuticas de la invención y/o del compuesto de fórmula (I'') al mamífero.

En un aspecto adicional de la presente invención, ésta se refiere a un método de tratamiento del dolor en un mamífero, preferentemente un humano, que comprende la administración de una cantidad eficaz de una combinación inventiva tal como se describe en la presente invención y/o de las sales farmacéuticas de la invención y/o del compuesto de fórmula (I''), donde el dolor se selecciona de entre dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral, dolor por migraña y dolor canceroso.

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 ED₅₀ aditivo teórico con el valor ED₅₀ 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 isoblograms, 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 ED₅₀ 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 los NSAID diclofenaco sódico e ibuprofeno. 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 ED₅₀ de 1.878 (1.694-2.065) mg/kg i.v. El diclofenaco sódico y el ibuprofeno indujeron un efecto analgésico dosis dependiente con un valor ED₅₀ de 145,4 (134,4-154,6) ó 139,1 (128,3-148,9) mg/kg i.p. respectivamente, alcanzando el efecto máximo 30 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 el diclofenaco sódico e ibuprofeno 30 minutos antes del punto de tiempo de medición de los experimentos de interacción (es decir diclofenaco sódico e ibuprofeno se administró 15 minutos antes que (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, respectivamente). De este modo, el punto de tiempo del cálculo de ED₅₀ de la combinación corresponde al punto de tiempo del efecto máximo del compuesto respectivo. El análisis isoblográfico reveló que los valores ED₅₀ experimentales de las combinaciones fueron significativamente inferiores a los valores ED₅₀ teóricos respectivos. Así, los estudios de combinación demuestran una significativa interacción sinérgica entre el (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, diclofenaco sódico e ibuprofeno.

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

Tabla 1: Valores ED₅₀ experimentales de diclofenaco dódico, A e ibuprofeno y análisis isoblográfico de la interacción entre A y diclofenaco dódico o ibuprofeno, respectivamente.

Sustancia/ED ₅₀ [mg/kg] (intervalo de confianza)	A	Ibuprofeno	Diclofenaco sódico	ED ₅₀ teórico comb.	ED ₅₀ exp. comb.	Interac.
A + Ibuprofeno	1,878 (1,694- 2,065)*	139,1 (128,3- 148,9)	-	70,45 (66,16- 74,74)	35,51 (31,46- 39,54)	Supra- aditiva (p<0,001)
A + diclofenaco-Na	1,878 (1,694- 2,065)*	-	145,4 (134,4- 154,6)	73,64 (69,24- 78,04)	36,00 (30,58- 40,63)	Supra- aditiva (p<0,001)

*: grupos de sustancia única idéntica con A para ambas combinaciones.

p: nivel de significación estadística.

5 A partir de la Tabla 1 mostrada, se puede calcular que la proporción de A y diclofenaco sódico sea de 1:77,5, siendo la proporción entre A y el ibuprofeno de 1:73,8.

B.

10 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 los NSAID (+)-naproxeno, cetoprofeno y metamizol sódico. Cuando A se aplicó solo, el efecto máximo se alcanzó 15 minutos después de la aplicación (punto de tiempo de la primera medición) y se calculó un valor ED₅₀ de 1,88 (1,70-2,07) mg/kg i.v. (+)-Naproxeno, cetoprofeno y metamizol sódico indujeron efectos analgésicos dosis dependientes con un valor ED₅₀ de 164 (158-169), 224 (210-237) y 88,1 (77,5-98,3) mg/kg i.p. respectivamente, alcanzando el efecto máximo 45 minutos después de la administración. De acuerdo con su punto de tiempo respectivo de efecto máximo, el (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol se administró 15 minutos antes y el (+)-naproxeno, cetoprofeno y metamizol sódico 45 minutos antes del punto de tiempo de medición de los experimentos de interacción (es decir (+)-naproxeno, cetoprofeno y metamizol sódico se administraron 30 minutos antes que (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, respectivamente). Por tanto, el punto de tiempo del cálculo de ED₅₀ de la combinación corresponde al punto de tiempo del efecto máximo del compuesto respectivo. Los estudios de combinación demuestran interacción sinérgica significativa de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol con los NSAID cetoprofeno y metamizol sódico e interacción aditiva de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol y naproxeno.

Los resultados del análisis isoblográfico se resumen en la siguiente tabla 2.

Tabla 2: Valores experimentales ED₅₀ de A, (+)-naproxeno, cetoprofeno y metamizol sódico y análisis isoblográfico de la interacción entre A con (+)-naproxeno, cetoprofeno y metamizol sódico, respectivamente.

Sust./ED ₅₀ [mg/kg] (intervalo confianza)	A	(+)- naproxeno	cetoprofeno	metamizol Na	ED ₅₀ teór. comb.	ED ₅₀ exp. comb.
A + (+)- naproxeno (Referencia)	1,88 (1,70- 2,07)*	164 (158-169)	-	-	82,6 (78,3- 86,9)	79,3 (72,4- 87,0) ¹⁾
A + cetoprofeno	1,88 (1,70- 2,07)*	-	224 (210-237)	-	113 (106- 119)	91,4 (82,9- 98,9) ²⁾
A + metamizol Na	1,88 (1,70- 2,07)*	-	-	88,1 (77,5- 98,3)	45,0 (41,6- 48,4)	38,8 (35,3- 41,9) ²⁾

25 ¹⁾ interacción aditiva (p < 0,001)

²⁾ interacción superaditiva (p < 0,001)

*: grupos de sustancia única idéntica con A para las tres combinaciones

p: nivel de significación estadística

La proporción de A y (+)-naproxeno utilizada en los experimentos fue de 1:87,3, la proporción de A y cetoprofeno fue de 1:119 y la proporción de A y metamizol sódico fue de 1:46,9.

5 Los siguientes ejemplos aclaran la invención.

Ejemplos

Ejemplo de Referencia 1:

Preparación de 4-butil-1,2-difenilpirazolidin-3,5-diona con 3-((2R,3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentan-3-il)fenol (1:1)

10 Se disolvió 3-((2R,3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentan-3-il)fenol (250 mg) mientras se calentaba en el menor etanol posible. Se disolvió 4-butil-1,2-difenilpirazolidin-3,5-diona (fenilbutazona, 339 mg) en H₂O/etanol bajo calentamiento. Las soluciones se mezclaron, se calentaron a reflujo durante 12 horas y se dejaron enfriar a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se secó por liofilización para obtener un sólido blanco (589 mg).

15 2. Preparación de 2-(3-benzoilfenil)propanoato de 3-((2R,3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentan-3-il)fenilo

Se disolvió ácido 2-(3-benzoilfenil)propanoico (cetoprofeno, 1,04 g, 4,275 mmol) en diclorometano (15 ml). Se agregó 4,4-dimetilaminopiridina (47,3 mg, 0,387 mmol) y 3-((2R,3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentan-3-il)fenol (1,0 g, 4,5 mmol). La solución se enfrió a 0°C y se agregó dicitohexilcarbodiimida (1,3 g, 6,3 mmol) en diclorometano (5 ml). La solución se agitó durante 15 minutos a 0°C, después se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se lavó con ácido clorhídrico acuoso 0,5M y NaHCO₃ acuoso (10%), se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó al vacío para obtener un sólido blanco (2,16 g), el cual se purificó después por métodos cromatográficos convencionales.

20

Ejemplo de Referencia 3:

Preparación de 2-(2-fluorobifenil-4-il)propanoato de 3-((2R,3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentan-3-il)fenilo

25 Se disolvió ácido 2-(2-fluorobifenil-4-il)propanoico (flurbiprofeno, 1,04 g, 4,275 mmol) en diclorometano (15 ml). Se agregó 4,4-dimetilaminopiridina (47,3 mg, 0,387 mmol) y 3-((2R,3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentan-3-il)fenol (1,0 g, 4,5 mmol). La solución se enfrió a 0°C y se agregó dicitohexilcarbodiimida (1,3 g, 6,3 mmol) en diclorometano (5 ml). La solución se agitó durante 15 minutos a 0°C, después se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se lavó con ácido clorhídrico acuoso 0,5M y NaHCO₃ acuoso (10%), se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó al vacío para obtener un sólido blanco (2,13 g), el cual se purificó después por métodos cromatográficos convencionales.

30

Ejemplo de Referencia 4:

Preparación de 4-hidroxi-2-metil-N-2-piridinil-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida-1,1-dióxido con 3-((2R,3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentan-3-il)fenol (1:1)

35 Se disolvió 4-hidroxi-2-metil-N-2-piridinil-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida-1,1-dióxido (piroxicam, 302 mg) y 3-((2R,3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentan-3-il)fenol (200 mg) en una pequeña cantidad de acetona. La mezcla resultante se calentó a 40°C toda la noche y se agitó 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se secó por liofilización para obtener un aceite incoloro (517 mg).

Ejemplo de Referencia 5:

40 Preparación de 2-(2-fluorobifenil-4-il)propanoato de (2R,3R)-3-(3-hidroxifenil)-N,N,2-trimetilpentan-1-aminio (1:1)

Se disolvió ácido 2-(2-fluorobifenil-4-il)propanoico (flurbiprofeno, 220 mg, 0,903 mmol) y 3-((2R,3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentan-3-il)fenol (200 mg, 0,903 mmol) en una pequeña cantidad de acetona. La mezcla resultante se calentó a 40°C durante 13 horas y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se secó para obtener una espuma (450 mg).

45

Ejemplo de Referencia 6:

Preparación de 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-3-isoxazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida-1,1-dióxido con 3-((2R,3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentan-3-il)fenol (1:1)

50 Se disolvió 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-3-isoxazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida-1,1-dióxido (isoxicam, 687 mg) y 3-((2R,3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentan-3-il)fenol (600 mg) en una pequeña cantidad de acetona. La mezcla resultante se calentó a 40°C toda la noche y se agitó 24 horas a temperatura ambiente. El

disolvente se eliminó al vacío y el residuo se secó por liofilización para obtener un sólido (350 mg).

7. Preparación de 2-(3-benzoilfenil)propanoato de (2R,3R)-3-(3-hidroxifenil)-N,N,2-trimetilpentan-1-amino (1:1)

5 Se disolvió ácido 2-(3-benzoilfenil)propanoico (cetoprofeno, 575 mg) y 3-((2R,3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentan-3-il)fenol (500 mg) en una pequeña cantidad de acetona. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora, se calentó a 40°C durante 4 horas y se dejó enfriar a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se secó por liofilización para obtener un sólido (740 mg).

8. Preparación de 2-(3-(2,6-diclorofenilamino)fenil)acetato de 3-((2R,3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentan-3-il)fenilo

10 Se disolvió ácido 2-(3-(2,6-diclorofenilamino)fenil)acético (diclofenaco, 761 mg, 2,57 mmol) en diclorometano (15 ml). Se agregó 4,4-dimetilaminopiridina (27,6 mg, 0,23 mmol) y 3-((2R,3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentan-3-il)fenol (600 mg, 2,71 mmol). La solución se enfrió a 0°C y se agregó dicitohexilcarbodiimida (759 mg, 3,79 mmol) en diclorometano (5 ml). La solución se agitó durante 15 minutos a 0°C, después se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se lavó con ácido clorhídrico acuoso 0,5M
15 acuoso y NaHCO₃ acuoso (10%), se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó al vacío para obtener un sólido blanco (1,40 g), el cual se purificó después por métodos cromatográficos convencionales.

Ejemplo de Referencia 9:

Preparación de 2-(1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetato de 3-((2R,3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentan-3-il)fenilo

20 Se disolvió ácido 2-(1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético (indometazina, 1,53 g, 4,275 mmol) en diclorometano (15 ml). Se agregó 4,4-dimetilaminopiridina (47,3 mg, 0,387 mmol) y 3-((2R,3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentan-3-il)fenol (1,0 g, 4,5 mmol). La solución se enfrió a 0°C y se agregó dicitohexilcarbodiimida (1,3 g, 6,3 mmol) en diclorometano (5 ml). La solución se agitó durante 15 minutos a 0°C, después se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se lavó con
25 ácido clorhídrico acuoso 0,5M y NaHCO₃ acuoso (10%), se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó al vacío para obtener un sólido blanco (1,84 g), el cual se purificó después por métodos cromatográficos convencionales.

Ejemplo de Referencia 10:

Preparación de 2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoato de (S)-3-((2R,3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentan-3-il)fenilo

30 Se disolvió ácido (S)-2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoico ((S)-(+)-naproxeno, 0,98 g, 4,275 mmol) en diclorometano (15 ml). Se agregó 4,4-dimetilaminopiridina (47,3 mg, 0,387 mmol) y 3-((2R,3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentan-3-il)fenol (1,0 g, 4,5 mmol). La solución se enfrió a 0°C y se agregó dicitohexilcarbodiimida (1,3 g, 6,3 mmol) en diclorometano (5 ml). La solución se agitó durante 15 minutos a 0°C, después se agitó durante 48 horas a
35 temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se lavó con ácido clorhídrico acuoso 0,5M y NaHCO₃ acuoso (10%), se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó al vacío para obtener un sólido blanco (1,54 g), el cual se purificó después por métodos cromatográficos convencionales.

11. Preparación de 2-(4-isobutilfenil)propanoato de (2S)-3-(1-(dimetilamino)-2-metilpentan-3-il)fenilo

40 Se disolvió ácido (R)-2-(4-isobutilfenil)propanoico (ibuprofeno, 881 mg, 4,275 mmol) en diclorometano (15 ml). Se agregó 4,4-dimetilaminopiridina (47,3 mg, 0,387 mmol) y 3-((2R,3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentan-3-il)fenol (1,0 g, 4,5 mmol). La solución se enfrió a 0°C y se agregó dicitohexilcarbodiimida (1,3 g, 6,3 mmol) en diclorometano (5 ml). La solución se agitó durante 15 minutos a 0°C, después se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se lavó con ácido clorhídrico acuoso 0,5M y NaHCO₃ acuoso (10%), se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó al vacío para obtener un sólido
45 blanco (2,0 g), el cual se purificó después por métodos cromatográficos convencionales.

12. Preparación de 2-(4-isobutilfenil)propanoato de 3-(1-(dimetilamino)-2-metilpentan-3-il)fenilo

50 Se disolvió ácido 2-(4-isobutilfenil)propanoico (ibuprofeno, 881 mg, 4,275 mmol) en diclorometano (15 ml). Se agregó 4,4-dimetilaminopiridina (47,3 mg, 0,387 mmol) y 3-(1-(dimetilamino)-2-metilpentan-3-il)fenol (1,0 g, 4,5 mmol). La solución se enfrió a 0°C y se agregó dicitohexilcarbodiimida (1,4 g, 6,8 mmol) en diclorometano (5 ml). La solución se agitó durante 15 minutos a 0°C, después se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se lavó con ácido clorhídrico acuoso 0,5M y NaHCO₃ acuoso (10%), se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó al vacío para obtener un sólido blanco (1,54 g), el cual se purificó después por métodos cromatográficos convencionales.

Ejemplo de Referencia 13:

55 Preparación de 2-acetoxibenzoato de 3-(1-(dimetilamino)-2-metilpentan-3-il)fenilo

Se disolvió acetato de 2-(clorocarbonil)fenilo (10 g, 50 mmol) y 3-(1-(dimetilamino)-2-metilpentan-3-il)fenol (4,4 g, 19,9 mmol) en diclorometano (40 ml), se agitó toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío y se agregó metil etil cetona (40 ml), H₂O (0,4 ml), trimetilclorosilano (2,8 ml) y tert-butil metil éter. El disolvente se eliminó al vacío y se formó un precipitado, el cual se filtró. El filtrado se redujo además al vacío para obtener un sólido blanco (4,0 g).

14. Preparación de ((1,5-dimetil-3-oxo-2-fenilpirazolidin-4-il)(metil)amino)metanosulfonato de 3-(1-(dimetilamino)-2-metilpentan-3-il)fenol

Se disolvió ((1,5-dimetil-3-oxo-2-fenilpirazolidin-4-il)(metil)amino) metanosulfonato de sodio (dipirona (metamizol), 260,6 mg, 0,77 mmol) y 3-(1-(dimetilamino)-2-metilpentan-3-il)fenol (200 mg, 0,77 mmol) en una pequeña cantidad de acetona. La mezcla resultante se calentó a 40°C toda la noche y se dejó enfriar a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío, se agregó acetona y el precipitado resultante se filtró para obtener un sólido blanco (0,3 g).

15. Preparación de 2-acetoxibenzoato de 3-(3-hidroxifenil)-N,N,2-trimetilpentan-1-aminio

Se disolvió ácido 2-acetoxibenzoico (405 mg, 2,5 mmol) en agua. Se disolvió 3-(1-(dimetilamino)-2-metilpentan-3-il)fenol (500 mg, 2,5 mmol) en etanol mientras se calentaba. Ambas soluciones se mezclaron conjuntamente y se calentaron a reflujo durante 4 horas. El disolvente se eliminó al vacío para obtener un sólido blanco (0,85 g).

Ejemplo de Referencia 16:

Preparación de 2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoato de 3-(3-hidroxifenil)-N,N,2-trimetilpentan-1-aminio

Se disolvió ácido 2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoico (naproxeno, 518,1 mg, 2,25 mmol) en agua. Se disolvió 3-(1-(dimetilamino)-2-metilpentan-3-il)fenol (500 mg, 2,25 mmol) en etanol mientras se calentaba. Ambas soluciones se mezclaron conjuntamente y se calentaron a reflujo durante 7 horas. El disolvente se eliminó al vacío para obtener un aceite incoloro, el cual se disolvió en una pequeña cantidad de acetona y hexanos. Después de enfriamiento a 4°C, se formó un precipitado, el cual se filtró.

17. Preparación de (R)-2-(4-isobutilfenil)propanoato de (2R)-3-(3-hidroxifenil)-N,N,2-trimetilpentan-1-aminio

Se disolvió ácido (R)-2-(4-isobutilfenil)propanoico (464 mg, 2,25 mmol) en acetona (1,7 ml) y se calentó a 40°C durante 10 minutos. Se agregó 3-(1-(dimetilamino)-2-metilpentan-3-il)fenol (500 mg, 2,25 mmol), la mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 6 horas y se dejó enfriar a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se redujo al vacío y se enfrió a 4°C. Se formó un precipitado, el cual se filtró para obtener el producto deseado (350 mg).

18. Preparación de 2-(2-(2,6-diclorofenilamino)fenil)acetato de 3-(3-hidroxifenil)-N,N,2-trimetilpentan-1-aminio

Se disolvió diclofenaco (267,6 mg, 0,9 mmol) y 3-(1-(dimetilamino)-2-metilpentan-3-il)fenol (200 mg, 0,9 mmol) en acetona (0,7 ml) mientras se calentaban a 40°C toda la noche. El disolvente se eliminó al vacío, se agregó acetona nuevamente y la mezcla de reacción se dejó cristalizar toda la noche a 4°C. Se formó un precipitado, el cual se filtró y se secó para obtener el producto deseado (125 mg).

Ejemplos de formas de dosificación farmacéuticas:

19. Tableta que comprende diclofenaco sódico y (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol

Se fabricaron tabletas que comprendían (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol y diclofenaco sódico en forma de tabletas de 3 capas con el fin de prevenir la formación de una sal formada a partir de dichos componentes.

Primero se producen individualmente las capas de la tableta multicapa de acuerdo con la invención. Con este propósito, se preparó la capa que comprendía clorhidrato de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol mediante mezcla del compuesto junto con celulosa microcristalina, dióxido de silicio de alta dispersión y estearato de magnesio en un mezclador de cubo. La capa de separación se preparó al mezclar celulosa microcristalina, dióxido de silicio de alta dispersión y estearato de magnesio en un mezclador de cubo. La capa que contiene diclofenaco sódico se preparó mediante mezcla de diclofenaco sódico micronizado, celulosa microcristalina, dióxido de silicio altamente disperso y estearato de magnesio en un mezclador de cubo. Las dos capas que contenían las sustancias activas junto con la capa de separación interpuesta se comprimieron entonces en una etapa para formar una tableta tricapa de un diámetro de 12 mm. Con este propósito, las cantidades de capas sucesivas se comprimieron un poco respectivamente en una máquina formadora de tabletas excéntrica, después de lo cual se comprimó toda la secuencia de capas.

Composición de la tableta de 3 capas1ª capa: 250 mg

(1R,2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol,HCl	100,00 mg
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101, FMC)	145,00 mg
Dióxido de silicio altamente disperso (Aerosol, Degussa)	2,50 mg
Estearato de magnesio	2,50 mg

Capa de separación: 100 mg

Celulosa microcristalina (Avicel PH 101, FMC)	98,00 mg
Dióxido de silicio altamente disperso (Aerosil, Degussa)	1,00 mg
Estearato de magnesio	1,00 mg

3ª capa: 250 mg

Diclofenaco Sódico, micronizado	50,00 mg
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101, FMC)	195,00 mg
Dióxido de silicio altamente disperso (Aerosil, Degussa)	2,50 mg
Estearato de magnesio	2,50 mg

<u>Total</u>	600,00 mg
--------------	-----------

20. Preparación de una cápsula que comprende (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol y cetoprofenoComposición

Cetoprofeno	1.000 g
(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol	500 g
Celulosa microcristalina	500 g
Lactosa monohidratada	475 g
Estearato de magnesio	25 g

5 Todos los compuestos se tamizaron a través de un tamiz de 1 mm, se mezclaron en un mezclador de tambor y se cargaron en cápsulas de gelatina dura de tamaño 1 con un peso de llenado de 250 mg.

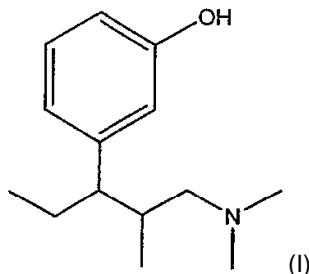
21. Preparación de una tableta que comprende (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol e ibuprofenoComposición

Ibuprofeno	2.000 g
(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol	500 g
Lactosa monohidratada	450 g
Celulosa microcristalina	1.500 g
Glicolato de almidón de sodio	500 g
Estearato de magnesio	50 g

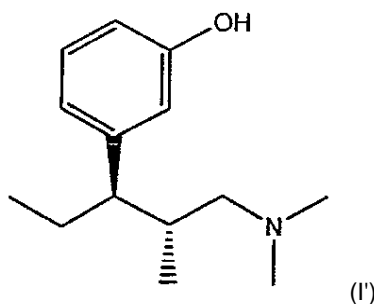
10 Todos los compuestos se tamizaron a través de un tamiz de 1 mm, se mezclaron en un mezclador de tambor y se comprimieron en una prensa para tabletas Korsch EKO para formar tabletas de 12 mm de diámetro y un peso de 500 mg.

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 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
- 10 b) uno o varios fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) seleccionados de entre el grupo consistente en diclofenaco, diclofenaco sódico, dipirona (metamizol), metamizol sódico, ibuprofeno, cetoprofeno, (+)-ibuprofeno y (-)-ibuprofeno.
- 15 2. Combinación según la reivindicación 1, caracterizada porque el componente (a) se selecciona de 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.
3. Combinación según la reivindicación 2, caracterizada porque el componente (a) se selecciona de entre (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, (1S,2S)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol y cualquier mezcla de los mismos.
- 20 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'),



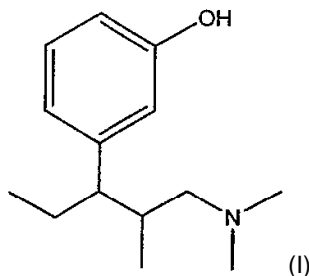
o una sal de adición de ácido del mismo, siendo preferente la sal de adición de ácido clorhidrato.

- 25 5. Combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizada porque el componente (b) se selecciona de entre el grupo consistente en diclofenaco, diclofenaco sódico, ibuprofeno, metamizol, metamizol sódico y cetoprofeno.
6. Combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizada porque el componente (b) se selecciona de entre el grupo consistente en diclofenaco, diclofenaco sódico e ibuprofeno.
7. Combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizada porque los componentes (a) y (b) están presentes como una sal formada a partir de estos dos componentes.

8. Combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizada porque los componentes (a) y (b) están presentes en tal proporción en peso que la composición ejercerá un efecto sinérgico a su administración a un paciente.

9. Sal farmacéutica, caracterizada porque el componente de sal catiónica se forma a partir de

5 a) al menos un compuesto 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol de fórmula (I),



10 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

el componente de sal aniónica se forma a partir de

c) uno o varios fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) seleccionados de entre el grupo consistente en diclofenaco, dipirona (metamizol), ibuprofeno, cetoprofeno, (+)-ibuprofeno y (-)-ibuprofeno.

10. Sal farmacéutica según la reivindicación 9, caracterizada porque el componente (a) se selecciona de entre:

15 (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,

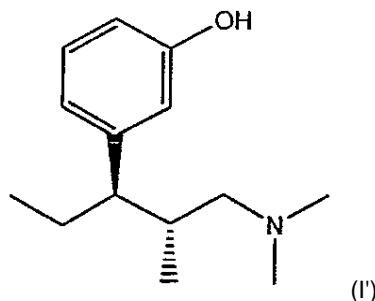
(1S,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol y cualquier mezcla de los mismos.

20 11. Sal farmacéutica según la reivindicación 10, caracterizada porque el componente (a) se selecciona de entre:

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

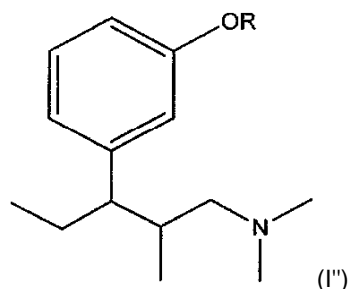
(1S,2S)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol y cualquier mezcla de los mismos.

12. Sal farmacéutica según la reivindicación 10 u 11, caracterizada porque el componente (a) es el compuesto (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol de la fórmula (I')



25 13. Sal farmacéuticamente activa según cualquiera de las reivindicaciones 9-12, caracterizada porque el fármaco antiinflamatorio no esteroideo ácido se selecciona de entre diclofenaco, dipirona (metamizol), ibuprofeno y cetoprofeno.

14. Compuesto de fórmula general (I'')



donde R es un fragmento de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID) que está acoplado al átomo de oxígeno por medio de un enlace covalente,

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

10 donde dicho enlace covalente se obtiene a partir de un grupo carboxilo de un NSAID seleccionado de entre el grupo consistente en diclofenaco, dipirona (metamizol), ibuprofeno, cetoprofeno, (+)-ibuprofeno y (-)-ibuprofeno.

15. Compuesto según la reivindicación 14, caracterizado porque se deriva de

(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,

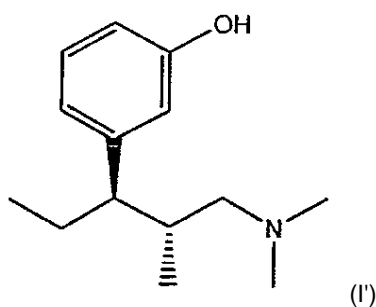
15 (1S,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol y cualquier mezcla de los mismos.

16. Compuesto según la reivindicación 15, caracterizado porque se deriva de

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

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

20 17. Compuesto según la reivindicación 15 ó 16, caracterizado porque se deriva del compuesto (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol de fórmula (I')



18. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 14-17, caracterizado porque se deriva de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo ácido seleccionado de entre diclofenaco, dipirona (metamizol), ibuprofeno y cetoprofeno.

25 19. Composición farmacéutica que comprende una combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y/o una sal farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 9-13 y/o un compuesto de fórmula (I'') según cualquiera de las reivindicaciones 14-18 y opcionalmente uno o más agentes auxiliares.

30 20. Forma de dosificación que comprende una combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y/o una sal farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 9-13 y/o un compuesto de fórmula (I'') según cualquiera de las reivindicaciones 14-18 y opcionalmente uno o más agentes auxiliares.

21. Forma de dosificación según la reivindicación 20, caracterizada porque es adecuada para la administración

oral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intratecal, intramuscular, intranasal, transmucosal, subcutánea o rectal.

- 5 **22.** Forma de dosificación según la reivindicación 20 ó 21, caracterizada porque uno o los dos componentes (a) y (b) está/están presente(s) en una forma de liberación controlada y/o la sal farmacéutica está presente en una forma de liberación controlada y/o el compuesto de fórmula (I") está presente en una forma de liberación controlada.
- 23.** Forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 20-22, caracterizada porque comprende adicionalmente cafeína.
- 10 **24.** Utilización de una combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y/o de una sal farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 9-13 y/o de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 14-18 para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor.
- 25.** Utilización según la reivindicación 24, caracterizada porque el dolor se selecciona de entre dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral, dolor por migraña y dolor canceroso.
- 15 **26.** Utilización según la reivindicación 24 ó 25, caracterizada porque el medicamento es adaptado 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 o por una vía de administración diferente.