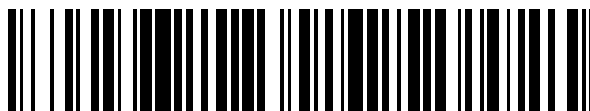


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 244**

51 Int. Cl.:
A61K 31/165 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06776964 .6**
96 Fecha de presentación: **18.08.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1915140**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.04.2008**

54 Título: **Nuevo uso de compuestos peptídicos para tratar mielinia**

30 Prioridad:
18.08.2005 EP 05017977
08.06.2006 US 811840 P
08.06.2006 US 811859 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.04.2012

73 Titular/es:
UCB PHARMA GMBH
ALFRED-NOBEL-STRASSE 10
40789 MONHEIM, DE

72 Inventor/es:
BEYREUTHER, Bettina y
STÖHR, Thomas

74 Agente/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

ES 2 378 244 T3

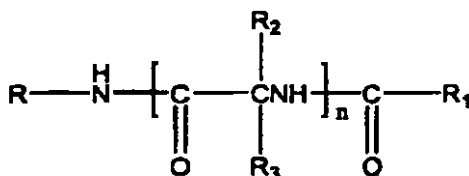
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Nuevo uso de compuestos peptídicos para tratar migraña

La presente invención se refiere al uso de una clase de compuestos peptídicos para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de artromialgia no inflamatoria o/y dolor osteoartrítico no inflamatorio.

- 5 Se sabe que algunos péptidos presentan actividad del sistema nervioso central (SNC), y son útiles en el tratamiento de epilepsia y otros trastornos del SNC. Estos péptidos, que se describen en la patente U.S. nº 5.378.729, tienen la Fórmula (Ia):



Fórmula (Ia)

10 en la que

R es hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, arilo, aril-alquilo inferior, heterocíclico, heterocíclico-alquilo inferior, alquilo inferior-heterocíclico, cicloalquilo inferior, cicloalquilo inferior-alquilo inferior, y R no está sustituido o está sustituido con al menos un grupo extractor de electrones o un grupo dador de electrones;

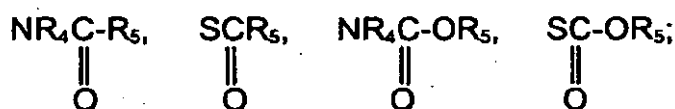
15 R₁ es hidrógeno o alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, aril-alquilo inferior, arilo, heterocíclico-alquilo inferior, heterocíclico, cicloalquilo inferior, cicloalquilo inferior-alquilo inferior, cada uno no sustituido o sustituido con un grupo dador de electrones o un grupo extractor de electrones; y

20 R₂ y R₃ son independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, aril-alquilo inferior, arilo, heterocíclico, heterocíclico-alquilo inferior, alquilo inferior-heterocíclico, cicloalquilo inferior, cicloalquilo inferior-alquilo inferior, o Z-Y, en el que R₂ y R₃ pueden estar no sustituidos o sustituidos con al menos un grupo extractor de electrones o un grupo dador de electrones;

Z es O, S, S(O)_a, NR₄, PR₄ o un enlace químico;

Y es hidrógeno, alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, halo, heterocíclico, heterocíclico-alquilo inferior, e Y puede estar no sustituido o sustituido con un grupo dador de electrones o un grupo extractor de electrones, con la condición de que cuando Y sea halo, Z sea un enlace químico, o

25 ZY, tomados juntos, es NR₄NR₅R₇, NR₄OR₅, ONR₄R₇, OPR₄R₅, PR₄OR₅, SNR₄R₇, NR₄SR₇, SPR₄R₅ o PR₄SR₇, NR₄PR₅R₆ o PR₄NR₅R₇,



30 R₄, R₅ y R₈ son independientemente hidrógeno, alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, alqueno inferior, o alquino inferior, en las que R₄, R₅ y R₆ pueden estar no sustituidos o sustituidos con un grupo extractor de electrones o un grupo dador de electrones; y

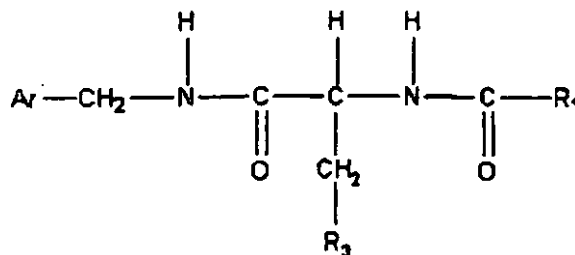
R₇ es R₆ o COOR₈ o COR₈;

R₈ es hidrógeno o alquilo inferior, o aril-alquilo inferior, y el grupo arilo o alquilo puede estar no sustituido o sustituido con un grupo extractor de electrones o un grupo dador de electrones; y

n es 1-4; y

35 a es 1-3.

La patente U.S. nº 5.773.475 también describe compuestos adicionales útiles para tratar trastornos del SNC. Estos compuestos son N-bencil-2-amino-3-metoxi-propionamidas que tienen la Fórmula (IIa):



Fórmula (IIa)

en la que

Ar es arilo, que está no sustituido o está sustituido con halo; R₃ es alcoxi inferior; y R₁ es metilo.

- 5 Sin embargo, ninguna de las patentes US 5.378.729 ni US 5.773.475 describe el uso de estos compuestos para tratar manifestaciones específicas de artromialgia no inflamatoria, tal como hiperalgesia muscular y alodinia que aparece en fibromialgia, síndrome de dolor miofascial, dorsalgia u osteoartritis.

10 El documento WO 02/074297 se refiere al uso de un compuesto según la Fórmula (IIa) en la que Ar es fenilo que puede estar sustituido con al menos un halo, R₃ es alcoxi inferior que contiene 1-3 átomos de carbono, R₁ es metilo, para la preparación de composiciones farmacéuticas útiles para el tratamiento de alodinia relacionada con dolor neuropático periférico.

15 El documento WO 02/074784 se refiere al uso de un compuesto que tiene la Fórmula (Ia) o/y Fórmula (IIa) que muestra propiedades anti-nocirreceptivas para tratar diferentes tipos y síntomas de dolor agudo y crónico, especialmente dolor inflamatorio no neuropático, por ejemplo dolor artrítico reumatoide o/y dolor osteoartítico inflamatorio secundario.

Morrow et al. (Abstracts of the Society for Neuroscience, Vol. 27(1), 2001) describe que lacosamida (SPM 927) puede reducir el dolor inflamatorio prolongado, la alodinia mecánica, la hiperalgesia térmica y la hiperalgesia inflamatoria aguda en un modelo de rata.

20 El documento WO 2004/039365 describe compuestos heterocíclicos aromáticos para prevenir o tratar dolor neuropático (tal como dorsalgia) o artropatías (tales como osteoartritis). Estos compuestos se pueden combinar con agentes antiepilépticos, por ejemplo lacosamida.

La artromialgia no inflamatoria es una forma específica de dolor. La artromialgia no inflamatoria se distingue claramente del dolor inducido por daño tisular e infiltración de macrófagos (que da como resultado edema) como respuesta clásica del sistema inmunitario.

25 La artromialgia no inflamatoria que no está relacionada con una causa estructural o inflamatoria específica cumple el criterio de clasificación para síndrome de fibromialgia (FMS), síndrome de dolor miofascial (MPS) o dorsalgia. Se cree que la artromialgia no inflamatoria resulta de sensibilización periférica y central (Staud 2002). Es necesario mejorar el conocimiento sobre los mecanismos básicos implicados, los modelos de animales para evaluar la miodinia, y los regímenes de tratamiento.

30 La fibromialgia es un síndrome complejo asociado con una alteración significativa en la calidad de vida y la función, y con costes financieros sustanciales (10). La fibromialgia también se denomina aquí como síndrome de fibromialgia (FMS).

35 La fibromialgia es un proceso sistémico que provoca puntos hipersensibles (áreas hipersensibles locales en tejidos que parecen normales) en áreas típicas del cuerpo, y está asociada frecuentemente con un patrón de falta de sueño y un entorno estresante. El diagnóstico de la fibromialgia se basa en los antecedentes de dolor generalizado, definido como bilateral, parte superior e inferior del cuerpo, así como de la médula espinal, y la presencia de hipersensibilidad excesiva al aplicar presión en al menos 11 de 18 sitios musculotendónicos específicos. La fibromialgia es típicamente un síndrome crónico que provoca dolor y rigidez a lo largo del tejido que mantiene y mueve los huesos y articulaciones.

40 El tratamiento de la fibromialgia se basa convencionalmente en analgésicos, NSAIDs, relajantes musculares, tranquilizantes y fármacos antidepresivos, en el que ninguno es particularmente útil. A menudo, los pacientes con fibromialgia duermen mal, y pueden experimentar cierto alivio tomando el antidepresivo amitriptilina a la hora de acostarse (JAMA. 2004 Nov 17; 292(19):2388-95. Management of fibromyalgia syndrome. Goldenberg DL,

Burckhardt C, Crofford L.). El objetivo del tratamiento de fibromialgia es disminuir el dolor e incrementar la función.

El síndrome de dolor miofascial (MPS) describe un estado de artromialgia no inflamatoria, no degenerativa, crónica. Áreas bien definidas en los músculos o sus revestimientos delicados de tejido conjuntivo (fascia) se hacen anormalmente más gruesas o tensas. Cuando los tejidos miofasciales se tensan y pierden su elasticidad, se daña la capacidad neurotransmisora para enviar y recibir mensajes entre el cerebro y el cuerpo. Los síntomas incluyen rigidez muscular y dolores fulgurantes agudos y fijos y continuos, u hormigueo y entumecimiento en áreas distantes del punto desencadenante. El malestar puede provocar perturbación del sueño, fatiga, y depresión. Los puntos desencadenantes son muy habitualmente el cuello, la espalda o las nalgas.

El dolor miofascial difiere de la fibromialgia: los síndromes de dolor miofascial y la fibromialgia son entidades separadas, teniendo cada una su propia patología, pero compartiendo el músculo como su ruta común de dolor. El dolor miofascial es un proceso de dolor mas localizado o regional (a lo largo del músculo y tejidos de la fascia circundantes) que está asociado con hipersensibilidad del punto desencadenante. El dolor miofascial se puede tratar con una variedad de métodos (algunas veces en combinación), incluyendo estiramiento, ultrasonidos, pulverizaciones de hielo con estiramiento, ejercicios, e inyecciones de anestésicos.

Un síndrome de artromialgia no inflamatoria es dorsalgia, notablemente lumbalgia. La dorsalgia es un síntoma musculoesquelético habitual que puede ser agudo o crónico. Puede estar provocado por una variedad de enfermedades y trastornos que afectan a la columna lumbar. La lumbalgia está acompañada a menudo por ciática, que es dolor que implica al nervio ciático y se siente en la zona lumbar, las nalgas, y la parte posterior de los muslos.

La artromialgia no inflamatoria, tal como fibromialgia, síndrome de dolor miofascial y dorsalgia, implica una mayor sensibilidad muscular como manifestación importante. La mayor sensibilidad muscular se caracteriza por dolor provocado por un estímulo normalmente no nocirreceptivo (alodinia), o intensidad incrementada del dolor, provocada por estímulos nocirreceptivos (hiperalgesia).

La osteoartritis es un trastorno musculoesquelético adquirido, que se cree que es de origen no inflamatorio, que aparece cuando la tasa de degradación de cartílago supera a la de la regeneración, dando como resultado erosión del cartílago, engrosamiento del hueso subcondral, y daño articular (Wieland, 2005). A medida que el cartílago se hace más grueso, se puede perder su integridad superficial, se pueden formar fisuras, y el cartílago tiende a erosionarse más fácilmente con el movimiento de la articulación. A medida que se forma nuevo cartílago, tiende a ser más fibroso y menos capaz de soportar esfuerzo mecánico. Con el tiempo, puede quedar expuesto el hueso subyacente, que es menos capaz de soportar esfuerzo mecánico, dando como resultado microfracturas. Se produce la osteonecrosis localizada debajo de la superficie ósea, conduciendo a quistes que pueden debilitar adicionalmente el soporte óseo del cartílago.

A medida que la osteoartritis progresa, puede influir eventualmente en las estructuras que rodean a la articulación. Se puede producir inflamación local, tal como sinovitis, por ejemplo en respuesta a mediadores inflamatorios liberados durante el proceso de degradación del cartílago. La cápsula articular tiende a hacerse más gruesa, y se puede restringir el movimiento de nutrientes hacia, y productos de desecho metabólicos fuera de, la articulación. Eventualmente, el desgaste del músculo periarticular se puede hacer evidente a medida que progresa la osteoartritis, y la articulación se usa menos a menudo o inapropiadamente. Se piensa que el dolor de la osteoartritis es debido no a la degradación del cartílago per se, sino a los efectos sobre estructuras circundantes, incluyendo el hueso, puesto que el cartílago es aneural.

El hueso subcondral, el periósteo, el sinovio, los ligamentos, y la cápsula articular están ricamente inervados, y contienen terminaciones nerviosas que podrían ser la fuente de estímulos nocirreceptivos (Heppelmann, 1997; Mach et al., 2002). Además de la sensibilización periférica del dolor, en osteoartritis se puede producir sensibilización central del dolor (Schaible et al., 2002).

Según los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), la osteoartritis es la forma más habitual de enfermedad artrítica, afectando a 21 millones de norteamericanos. Véase http://www.cdc.gov/arthritis/data_statistics/arthritis_related_statistics.htm#2.

Hacia 2020, se estima que 60 millones de norteamericanos sufrirán artritis. La artritis es la causa principal de incapacidad física (definida ampliamente como la necesidad de ayuda al andar o subir escaleras) y de la actividad diaria restringida en mas de 7 millones de norteamericanos, y se espera que este número crezca hasta más de 11,6 millones hacia 2020. Véase <http://www.arthritis.org/resources/ActionPlanInterior.pdf>.

Es muy costoso tratar la artritis y sus complicaciones. En 1997, el coste total de la artritis y otras afecciones reumáticas en los Estados Unidos de América fue de 86 mil millones de dólares. Los costes médicos directos de la artritis y otras afecciones reumáticas en 1997 fueron 51,1 mil millones de dólares. Los costes indirectos (debido a salarios perdidos) de la artritis y otras afecciones reumáticas en 1997 fueron 35,1 mil millones de dólares. Véase <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5318a3.htm>.

La prevalencia de la osteoartritis aumenta con la edad, y la edad es el factor más importante de riesgo. Un estudio general dado a conocer por Brandt (2001) Principle of Internal Medicine, 15ª ed. (Braunwald et al., eds.), Nueva York: McGraw-Hill, p.1987-1994, encontró que solo 2% de mujeres menores de 45 años tuvieron signos radiográficos de osteoartritis. Sin embargo, en mujeres de edades comprendidas entre 45 y 64 años, la prevalencia fue 30%, y para aquellas de 65 años o más fue 68%. Otros factores de riesgo incluyen peso corporal excesivo, la genética, falta de estrógenos, uso repetido de la articulación, y trauma.

Un paciente típico con osteoartritis es una persona de media edad o anciana, y se queja de dolor en la rodilla, cadera, mano o columna vertebral: Las articulaciones interfalángeas distales y proximales de las manos son los sitios más habituales de osteoartritis, pero también los menos probables para mostrar síntomas. La cadera y la rodilla son las articulaciones segunda y tercera más habituales que se ven afectadas en los rayos X, siendo el dolor de rodilla el que muy probablemente muestre síntomas.

El dolor es el síntoma supremo de la osteoartritis. El dolor osteoartítico puede tener un componente inflamatorio y un componente no inflamatorio, o ambos. Los agentes antiinflamatorios tales como NSAIDs (fármacos antiinflamatorios no esteroideos) y los inhibidores de ciclooxigenasa-2 pueden ser útiles para tratar o manejar el componente inflamatorio, mientras que los analgésicos opioideos y otros analgésicos pueden ser útiles para tratar o manejar el componente no inflamatorio. Sin embargo, tales terapias farmacéuticas no son siempre efectivas, y tienen efectos secundarios que pueden no ser bien tolerados en todos los pacientes.

El dolor no inflamatorio, en particular la artromialgia no inflamatoria o/y el dolor osteoartítico no inflamatorio, se caracteriza a menudo por la ausencia de hinchazón o calentamiento, ausencia de rasgos inflamatorios o sistémicos, y rigidez matutina mínima o falta de rigidez.

El dolor osteoartítico no inflamatorio puede contribuir a un estilo de vida sedentario, depresión y problemas de sueño, particularmente en los ancianos. El dolor se caracteriza a menudo como una sensación profunda, fija y continua, que se intensifica con el movimiento. Habitualmente es intermitente y a menudo leve, pero puede hacerse persistente y grave. Habitualmente se observa crepitación en las articulaciones afectadas.

El dolor osteoartítico no inflamatorio es un tipo específico de artromialgia no inflamatoria que surge típicamente de efectos de alteraciones morfológicas relacionadas con osteoartritis, tales como degradación del cartilago, cambios óseos en neuronas sensoriales, y vascularización de remodelación ósea. Se distingue aquí de dolor osteoartítico inflamatorio, que se produce típicamente a partir de inflamación sinovial tras procesos patológicos en cartilago y hueso que implican daño tisular e infiltración de macrófagos (dando como resultado edema) asociada con una respuesta clásica del sistema inmunitario.

Existe la necesidad de identificar tratamientos que tengan eficacia terapéutica en el tratamiento, en particular tratamiento sistémico, de manifestaciones específicas de artromialgia no inflamatoria o/y dolor osteoartítico no inflamatorio tal como hiperalgesia muscular y alodinia que se produce en fibromialgia, síndrome de dolor miofascial, dorsalgia u osteoartritis.

Por lo tanto, es el problema de la invención proporcionar un tratamiento para artromialgia no inflamatoria o/y dolor osteoartítico no inflamatorio, en particular fibromialgia, síndrome de dolor miofascial (MPS) o dorsalgia. Específicamente, es un problema de la invención proporcionar un tratamiento, preferiblemente un tratamiento sistémico, de artromialgia no inflamatoria o/y dolor osteoartítico no inflamatorio, incluyendo fibromialgia, síndrome de dolor miofascial (MPS) o dorsalgia, que se caracterizan por una mayor intensidad del dolor provocada por estímulos nocirreceptivos (hiperalgesia) o por una mayor intensidad del dolor provocada por estímulos normalmente no nocirreceptivos (alodinia) en ausencia de una causa fisiológica, tal como edema inflamatorio.

El desarrollo de fármacos antiepilépticos de segunda generación ha creado oportunidades sin precedentes para el tratamiento de dolor crónico. Estos fármacos modulan la transmisión del dolor interactuando con canales iónicos específicos. Las acciones de los fármacos antiepilépticos difieren en el dolor neuropático y no neuropático, y los agentes dentro de cada clase de medicación tienen grados variables de eficacia. Los fármacos antiepilépticos de primera generación (es decir, carbamazepina, fenitoína) y los fármacos antiepilépticos de segunda generación (por ejemplo, gabapentina, pregabalina) son efectivos en el tratamiento de dolor neuropático. La eficacia de antidepresivos y fármacos antiepilépticos en el tratamiento de dolor neuropático es comparable; la tolerabilidad también es comparable, pero los perfiles de seguridad y de efectos secundarios difieren. Los antidepresivos tricíclicos son los agentes más efectivos desde el punto de vista del coste, pero los fármacos antiepilépticos de segunda generación están asociados con menores problemas de seguridad en pacientes ancianos. Los antidepresivos tricíclicos han mostrado eficacia (aunque limitada) en el tratamiento de fibromialgia y lumbalgia crónica.

La lacosamida (también denominada SPM 927 o harkoserida) tiene un nuevo modo de acción, que es desconocido hasta ahora (Bialer et al., 2002). El modo de acción de los compuestos de Fórmulas (Ib) o/y (IIb) difiere del de los fármacos antiepilépticos habituales. Los canales iónicos no se ven afectados por los compuestos de la presente invención de manera comparable a otros fármacos antiepilépticos conocidos, mientras que se potencian las

corrientes inducidas por GABA, pero no se observa interacción directa con ningún subtipo de receptor de GABA conocido. Las corrientes inducidas por glutamato están atenuadas, pero los compuestos no interactúan directamente con ningún subtipo conocido del receptor de glutamato.

5 La hiperalgesia por presión y la reducción inducida por TNF en la fuerza de agarre se pueden usar como un modelo de animal para artromialgia no inflamatoria. En seres humanos, la fuerza reducida de agarre está fuertemente asociada con miodinia. De hecho, las motoneuronas alfa y gamma en músculos agonistas están inhibidas tras estimulación química nociva (6, 7, 8).

10 Se demostró que la reducción inducida por TNF en la fuerza de agarre es de hecho una medida de hiperalgesia en lugar de la consecuencia de debilidad muscular, fatiga o interrupción del aparato contráctil. El ensayo de Rotarod no indica alteración motora tras la inyección de TNF, y la histología muscular no mostró anomalías (1). Los umbrales de retirada a la presión aplicada percutáneamente al músculo se redujeron notablemente tras la inyección de TNF en la mayoría de las ratas. Esta hiperalgesia primaria es igual a la hipersensibilidad a la palpación que se observa clínicamente en pacientes con mialgia, tal como síndrome de dolor miofascial y fibromialgia (3), que es un criterio primario para el diagnóstico de miodinia en condiciones humanas clínicas experimentales (4,5).

15 Puesto que el dolor en la palpación de los músculos sin anomalías morfológicas es típico del síndrome de fibromialgia en seres humanos (2), se puede usar el modelo de inyección intramuscular de TNF como modelo de miodinia relacionada, por ejemplo, con fibromialgia. La inyección intramuscular del factor alfa de necrosis tumoral (TNF) induce hiperalgesia mecánica en ratas. Esto se puede cuantificar midiendo el umbral de retirada a la presión muscular y la fuerza de agarre. Las inyecciones de TNF no conducen a daño morfológico del músculo (1).

20 Usando el modelo de inyección de TNF en el músculo, se ha encontrado ahora que la lacosamida es efectiva reduciendo el comportamiento anti-nociceptivo. Sorprendentemente, se observó una inversión completa de hiperalgesia muscular inducida por TNF en el músculo gastrocnemio con lacosamida a 30 mg/kg y metamizol a 2 mg/kg. En hiperalgesia del músculo bíceps, se observó una inversión significativa de hiperalgesia con lacosamida a 10 mg/kg y 30 mg/kg. También se observó una reducción significativa de hiperalgesia muscular para pregabalina y gabapentina a 100 mg/kg y metamizol a 2 mg/kg.

25 Uno de los modelos de rata mejor caracterizados para osteoartritis es la inyección del inhibidor metabólico yodoacetato de monosodio en la articulación, que inhibe la actividad de gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa en condrocitos, dando como resultado una interrupción de la glucólisis y eventualmente la muerte celular (Guzman et al., 2003; Kalbhen, 1987). La pérdida progresiva de condrocitos da como resultado cambios histológicos y morfológicos del cartílago articular, que se parecen mucho a los observados en pacientes con osteoartritis humana.

30 Usando el modelo de rata de yodoacetato de dolor osteoartítico, se encontró sorprendentemente que la lacosamida inhibió la hiperalgesia mecánica durante el periodo post-inflamatorio, indicando efectividad de la lacosamida para tratar dolor osteoartítico no inflamatorio.

35 No se ha dado a conocer el uso de compuestos de Fórmula (IIb) para el tratamiento de artromialgia no inflamatoria o/y dolor osteoartítico no inflamatorio. De este modo, la presente invención se refiere al uso de dichos compuestos de Fórmula (IIb) para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención, alivio o/y tratamiento de artromialgia no inflamatoria o/y dolor osteoartítico no inflamatorio, en particular manifestaciones específicas de artromialgia no inflamatoria o/y dolor osteoartítico no inflamatorio tales como hiperalgesia muscular o/y alodinia que se produce en fibromialgia, síndrome de dolor miofascial, dorsalgia o/y osteoartritis.

40 En el contexto de la presente invención, alodinia incluye alodinia muscular y no muscular. Se prefiere que la alodinia sea alodinia muscular.

45 Diversos estados patológicos pueden ser responsables de artromialgia no inflamatoria o/y dolor osteoartítico no inflamatorio. Por lo tanto, en la presente invención, artromialgia no inflamatoria o/y dolor osteoartítico no inflamatorio también incluye artromialgia no inflamatoria o/y dolor osteoartítico no inflamatorio asociado con o/y provocado por un estado patológico. Preferiblemente, este estado se selecciona de síndrome de dolor regional, tal como dorsalgia o dolor de cuello, artritis reumatoide, osteoartritis, gota, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso, fibromialgia, fibrositis, fibromiositis, síndrome de dolor miofascial, trastornos autoinmunitarios, polimialgia reumática, polimiositis, dermatomiositis, absceso muscular, triquinosis, enfermedad de Lyme, malaria, rickettsiosis exantémica, polio, trauma, daño articular, daño articular por trauma, degradación del cartílago, cambios óseos estructurales, y

50 vascularización de áreas de remodelación de hueso osteoartítico.

Como se usa aquí, la expresión "dolor osteoartítico no inflamatorio" se refiere a dolor no inflamatorio asociado con o/y provocado por osteoartritis. En particular, "dolor osteoartítico no inflamatorio" se refiere a artromialgia no inflamatoria asociada con o/y provocada por osteoartritis.

55 En una realización de la presente invención, la artromialgia no inflamatoria es dolor no inflamatorio asociado con o/y provocado por osteoartritis. En otra realización de la presente invención, la artromialgia no inflamatoria es

artromialgia no inflamatoria asociada con o/y provocada por osteoartritis.

5 También se prefiere que, en la presente invención, el dolor osteoartítico no inflamatorio sea dolor osteoartítico no inflamatorio asociado con o/y provocado por un estado patológico seleccionado de trauma, daño articular, daño articular por trauma, degradación del cartílago, cambios óseos estructurales, y vascularización de áreas de remodelación de hueso osteoartítico. El hueso sufre continuamente remodelación. La remodelación es un proceso en el que el hueso viejo se sustituye por hueso nuevo para mantener la densidad ósea pico. La vascularización se produce mediante la proliferación de capilares durante el proceso de remodelación, y se puede incrementar en condiciones tales como osteoartritis.

10 También se prefiere que, en la presente invención, el dolor no inflamatorio, en particular la artromialgia no inflamatoria o/y el dolor osteoartítico no inflamatorio se caracterice por la ausencia de hinchazón o calentamiento, ausencia de rasgos inflamatorios o/y sistémicos, o/y esencialmente falta de rigidez matutina.

15 Puesto que el cartílago es aneural, el dolor osteoartítico puede estar mediado por efectos de la degradación del cartílago sobre estructuras circundantes, tales como el hueso y la cápsula articular. En la presente invención, la degradación del cartílago incluye, pero no está limitada a, erosión del cartílago, pérdida de la integridad superficial, formación de fisuras, y aumento de la erosión con el movimiento de la articulación.

En la presente invención, los cambios óseos estructurales incluyen, pero no se limitan a, engrosamiento del hueso subcondral, microfracturas, osteonecrosis, osteonecrosis por debajo de la superficie del hueso, y soporte óseo debilitado del cartílago.

20 En la presente invención, el dolor osteoartítico incluye, pero no se limita a, dolor osteoartítico en la rodilla, cadera, mano, o/y columna vertebral.

25 La artromialgia no inflamatoria o/y el dolor osteoartítico no inflamatorio puede ser responsable de un número de síntomas, que se pueden remediar o al menos aliviar mediante el tratamiento de la artromialgia no inflamatoria o/y el dolor osteoartítico no inflamatorio. Por lo tanto, en la presente invención, la artromialgia no inflamatoria o/y dolor osteoartítico no inflamatorio incluye además un estado asociado con o/y provocado por artromialgia no inflamatoria o/y dolor osteoartítico no inflamatorio. Preferiblemente, este estado se selecciona de fatiga, trastorno del sueño, síndrome de intestino irritable, cefalea crónica, síndrome de disfunción de la articulación temporomandibular, sensibilidad química múltiple, menstruaciones dolorosas, dismenorrea, dolor de pecho, rigidez matutina, alteración cognitiva de memoria, sensaciones de entumecimiento y hormigueo, espasmo muscular, vejiga irritable, sensación de extremidades hinchadas, sensibilidades de la piel, xeroftalmia y xerostomía, cambios frecuentes en la prescripción ocular, mareo y coordinación alterada.

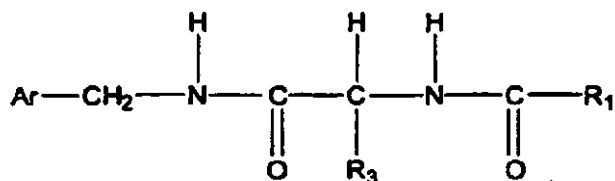
30 Como se usa aquí, la expresión "dolor artrítico no inflamatorio" se refiere a dolor no inflamatorio asociado con o/y provocado por artritis o/y un estado derivado de artritis. En particular, "dolor artrítico no inflamatorio" se refiere a artromialgia no inflamatoria asociada con o/y provocada por artritis o/y un estado derivado de artritis, tal como osteoartritis.

35 El dolor relacionado con artritis, por ejemplo en osteoartritis, puede ser inflamatorio o no inflamatorio, o ambos. En una realización de la presente invención, la artromialgia no inflamatoria es dolor no inflamatorio asociado con o/y provocado por artritis o/y un estado derivado de artritis, tal como osteoartritis.

En otra realización de la presente invención, la artromialgia no inflamatoria es artromialgia no inflamatoria asociada con o/y provocada por artritis o/y un estado derivado de artritis, tal como osteoartritis.

40 Un "estado artrítico" o "artritis", como se usa aquí, es un trastorno musculoesquelético, habitualmente acompañado por dolor, de una o más articulaciones de un sujeto, e incluye artritis asociada con o derivada de estados que no son de manera necesaria principalmente artríticos. Entre los estados artríticos más importantes está la osteoartritis, que puede ser idiopática o de origen primario, o derivada de otros estados.

Un compuesto según la invención tiene la Fórmula general (IIb)



Fórmula (IIb)

en la que

Ar es fenilo, que está no sustituido o sustituido con al menos un halo; R₃ es -CH₂-Q, en el que Q es alcoxi inferior, especialmente metoxi; y R₁ es alquilo inferior, especialmente metilo.

- 5 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la Fórmula (IIb) útil para la prevención, alivio o/y tratamiento de miopia, en particular de miopia asociada con o/y provocada por un estado patológico, o/y de un estado asociado con o/y provocado por miopia.

Los grupos "alquilo inferior", cuando se usan solos o en combinación con otros grupos, son alquilo inferior que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, y pueden ser de cadena lineal o ramificados. Estos grupos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo.

- 10 Los grupos "alcoxi inferior" son alcoxi inferior que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, y pueden ser de cadena lineal o ramificados. Estos grupos incluyen metoxi, etoxi, propoxi.

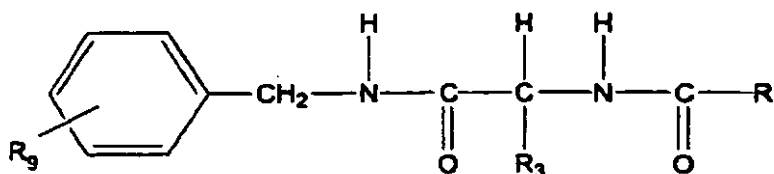
El término "halo" o "halógeno" incluye fluoro, cloro, bromo, yodo, y similar.

- 15 El prefijo "halo" indica que el sustituyente al que está unido el prefijo está sustituido con uno o más radicales halogenados seleccionados independientemente. Por ejemplo, haloalquilo significa un sustituyente alquilo en el que al menos un radical hidrógeno se sustituye por un radical halógeno. Los ejemplos de sustituyentes haloalquílicos incluyen clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1,1-trifluoroetilo, y similares. Como ilustración además, "haloalcoxi" significa un sustituyente alcoxi en el que al menos un radical hidrógeno se sustituye por un radical halógeno. Los ejemplos de sustituyentes haloalcoxi incluyen clorometoxi, 1-bromoetoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi (también conocido como "perfluorometiloxi"), 1,1,1-trifluoroetoxi, y similares. Se debería reconocer que si un sustituyente está sustituido con más de un radical halógeno, esos radicales halógenos pueden ser idénticos o diferentes, excepto que se señale de otro modo.

El halo más preferido es fluoro.

Aún otra realización preferida se refiere a Ar en la Fórmula (IIb) que es fenilo no sustituido o sustituido, en particular fenilo halosustituido. En esta combinación, R₃ es como se define aquí.

- 25 También se describe aquí un compuesto representado por la Fórmula (III)



Fórmula (III)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

- 30 R₉ es uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, alqueno, alquino, nitro, carboxi, formilo, carboxiamido, arilo, amonio cuaternario, haloalquilo, arilo alcanilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, ariloxi, mercapto, alquiltio, alquilmercapto, y disulfuro;

R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, arilo, N-alcoxi-N-alquilamino, y N-alcoxiamino; y

R₁ es alquilo.

- 35 Los grupos alquilo, alcoxi, alqueno y alquino en un compuesto de Fórmula (III) son grupos alquilo, alcoxi, alqueno y alquino inferiores que no tienen más de 6, más típicamente no más de 3, átomos de carbono.

En un aspecto particular, los sustituyentes R₉ en un compuesto de Fórmula (III) se seleccionan independientemente de sustituyentes hidrógeno y halo, más particularmente fluoro.

- 40 En un aspecto particular, R₃ en un compuesto de Fórmula (III) es alcoxialquilo, fenilo, N-alcoxi-N-alquilamino o N-alcoxiamino.

En un aspecto particular, R₁ en un compuesto de Fórmula (III) es alquilo de C₁₋₃.

En un aspecto más particular, no más de un sustituyente R_9 es fluoro y todos los demás son hidrógeno; R_3 se selecciona del grupo que consiste en metoximetilo, fenilo, N-metoxi-N-metilamino y N-metoxiamino; y R_1 es metilo.

Los compuestos más preferidos incluyen:

(R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxi-propionamida (lacosamida);

5 (R)-2-acetamido-N-bencil-3-etoxi-propionamida;

O-metil-N-acetil-D-serina-m-fluorobencil-amida;

O-metil-N-acetil-D-serina-p-fluorobencil-amida.

También se describen aquí

bencilamida de N-acetil-D-fenilglicina;

10 bencilamida del ácido D-1,2-(N,O-dimetilhidroxilamino)-2-acetamido acético;

bencilamida del ácido D-1,2-(O-metilhidroxilamino)-2-acetamido acético.

Se entiende que se contempla que las diversas combinaciones y permutaciones de los grupos de Markush de R_1 y R_3 y n están dentro del alcance de la presente invención. Además, la presente invención también engloba compuestos y composiciones que contienen uno o más elementos de cada uno de los agrupamientos de Markush en R_1 y R_3 , y sus diversas combinaciones. De este modo, por ejemplo, la presente invención contempla que R puede ser uno o más de los sustituyentes enumerados aquí anteriormente en combinación con cualquiera y todos los sustituyentes de R_3 .

Los compuestos utilizados en la presente invención pueden contener uno o más carbonos asimétricos, y pueden existir en formas racémicas y ópticamente activas. La configuración alrededor de cada carbono asimétrico puede ser la forma D o L. Es bien conocido en la técnica que la configuración alrededor de un átomo de carbono quiral también se puede describir como R o S en el sistema de nomenclatura de Cahn-Prelog-Ingold. Todas las diversas configuraciones a alrededor de cada carbono asimétrico, incluyendo los diversos enantiómeros y diastereómeros, así como mezclas racémicas y mezclas de enantiómeros, diastereómeros, o ambos, están contemplados por la presente invención.

25 En la cadena principal existe asimetría en el átomo de carbono al que está unido el grupo R_3 .

Como se usa aquí, el término configuración se referirá a la configuración alrededor del átomo de carbono al que está unido R_3 , incluso aunque puedan estar presentes en la molécula otros centros quirales. Por lo tanto, cuando se haga referencia a una configuración particular, tal como D o L, se entenderá que significa el estereoisómero D o L en el átomo de carbono al que está unido R_3 .

30 Sin embargo, también incluye todos los enantiómeros y diastereómeros posibles en otros centros quirales, si los hay, presentes en el compuesto.

Los compuestos de la presente invención están dirigidos a todos los isómeros ópticos, es decir, los compuestos de la presente invención son el estereoisómero L o el estereoisómero D (en el átomo de carbono al que están unidos R_2 y R_3). Estos estereoisómeros se pueden encontrar en mezclas del estereoisómero L y D, por ejemplo mezclas racémicas. Se prefiere el estereoisómero D.

Es más preferido un compuesto de Fórmula (IIb) en la configuración R, de forma preferible sustancialmente enantiopuro, en el que el sustituyente Ar es fenilo, en el que R_3 es $\text{CH}_2\text{-Q}$, en el que Q es alcoxi inferior que contiene 1-3 átomos de carbono, y en el que R_1 es metilo. Preferiblemente, Ar es fenilo no sustituido o fenilo sustituido con al menos un grupo halo, que es un grupo fluoro.

40 Un compuesto "sustancialmente enantiopuro" de la presente invención puede tener al menos 88%, preferiblemente 90%, más preferiblemente al menos 95, 96, 97, 98, ó 99% de pureza enantiomérica.

Dependiendo de los sustituyentes, los presentes compuestos pueden formar igualmente sales de adición. Se contempla que todas estas formas están dentro del alcance de esta invención, incluyendo mezclas de las formas estereoisómeras.

45 En las patentes U.S. n^{os} 5.378.729 y 5.773.475 se describe la fabricación de los compuestos utilizados.

Los compuestos utilizados en la presente invención son útiles como tales según se representan en la Fórmula (IIb), o se pueden emplear en forma de sales a la vista de su naturaleza básica por la presencia del grupo amino libre. De este modo, los compuestos de Fórmula (IIb) forman sales con una amplia variedad de ácidos, inorgánicos y

orgánicos, incluyendo ácidos farmacéuticamente aceptables. Las sales con ácidos terapéuticamente aceptables son por supuesto útiles en la preparación de una formulación en la que la solubilidad potenciada en agua es lo más ventajoso.

5 Estas sales farmacéuticamente aceptables también tienen eficacia terapéutica. Estas sales incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como ácidos clorhídrico, yodhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico, y sulfúrico, así como sales de ácidos orgánicos, tales como tartárico, acético, cítrico, maleico, benzoico, perclórico, glicólico, glucónico, succínico, arilsulfónico (por ejemplo, ácidos p-toluenosulfónicos, bencenosulfónico), fosfórico, malónico, y similares.

10 La presente invención se refiere además a un método para la prevención, alivio o/y tratamiento de una enfermedad o estado como se describe anteriormente en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar al menos un compuesto de fórmula (IIb).

Se prefiere que el compuesto utilizado en la presente invención se use en cantidades terapéuticamente efectivas.

15 El médico determinará la dosificación de los presentes agentes terapéuticos y será la más adecuada y variará con la forma de administración y el compuesto particular escogido, y además variará con el paciente bajo tratamiento, la edad del paciente, el tipo de enfermedad tratada. Generalmente se deseará iniciar el tratamiento con dosis pequeñas, sustancialmente menores que la dosis óptima del compuesto, e incrementar la dosificación por incrementos pequeños hasta que se alcance el efecto óptimo en las circunstancias. Cuando la composición se administra oralmente, se necesitarán mayores cantidades del agente activo para producir el mismo efecto que una cantidad más pequeña dada parenteralmente. Los compuestos son útiles de la misma manera que los agentes terapéuticos comparables, y el nivel de dosificación es del mismo orden de magnitud que el que se emplea generalmente con estos otros agentes terapéuticos.

20 En una realización preferida, los compuestos de la presente invención se administran en cantidades que oscilan desde alrededor de 1 mg hasta alrededor de 100 mg por kilogramo de peso corporal por día, más preferiblemente en cantidades que oscilan desde alrededor de 1 mg hasta alrededor de 10 mg por kilogramo de peso corporal por día. Este régimen de dosificación se puede ajustar por el médico para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Los pacientes que lo necesiten se pueden tratar con dosis del compuesto de la presente invención de al menos 50 mg/día, preferiblemente de al menos 200 mg/día, más preferiblemente de al menos 300 mg/día, y lo más preferible de al menos 400 mg/día. Generalmente, un paciente que lo necesite se puede tratar con dosis como máximo de 6 g/día, más preferiblemente un máximo de 1 g/día, y lo más preferible un máximo de 600 mg/día. En algunos casos, sin embargo, pueden ser necesarias dosis más altas o más bajas.

30 En otra realización preferida, las dosis diarias se incrementan hasta que se alcanza una dosis diaria predeterminada, que se mantiene durante el tratamiento posterior.

35 En todavía otra realización preferida, se pueden administrar diariamente varias dosis divididas. Por ejemplo, se pueden administrar tres dosis por día, preferiblemente dos dosis por día. Es más preferido administrar una única dosis por día.

En todavía otra realización preferida, se puede administrar una cantidad de los compuestos de la presente invención que da como resultado una concentración plasmática de 0,1 a 15 $\mu\text{g/ml}$ (punto más bajo) y 5 a 18,5 $\mu\text{g/ml}$ (pico), calculada como una media con respecto a una pluralidad de sujetos tratados.

40 Los compuestos de Fórmula (IIb) se pueden administrar de manera conveniente, tal como mediante las vías oral, intravenosa (cuando sean solubles en agua), intramuscular, intratecal o subcutánea. Se prefiere la administración oral o/y i.v.

45 La composición farmacéutica de la presente invención se puede preparar para el régimen de tratamiento como se describe anteriormente, en particular para el tratamiento con dosis como se describe anteriormente, para efectuar concentraciones plasmáticas como se describen anteriormente, durante períodos de administración o/y vías de administración como se especifican en las realizaciones de la presente invención como se describen anteriormente.

50 En otra realización preferida, el método de la presente invención como se describe anteriormente para el tratamiento de un mamífero que incluye un ser humano que lo necesite comprende administrar un compuesto de la presente invención en combinación con la administración de un agente activo adicional para la prevención, alivio o/y tratamiento, en particular el tratamiento sistémico de artromialgia no inflamatoria o/y dolor osteoartrítico no inflamatorio, en particular de manifestaciones específicas de artromialgia no inflamatoria o/y dolor osteoartrítico no inflamatorio, tal como hiperalgesia muscular o/y alodinia que se produce en fibromialgia, síndrome de dolor miofascial, dorsalgia o/y osteoartritis. El compuesto de la presente invención y el agente activo adicional se pueden administrar juntos, es decir, en forma de una única dosis, o se pueden administrar separadamente, es decir en forma de dosis separadas. De este modo, la composición farmacéutica de la presente invención puede comprender un compuesto de la presente invención como se define anteriormente y puede comprender además un agente activo

adicional para la prevención, alivio o/y tratamiento, en particular tratamiento sistémico de artromialgia no inflamatoria o/y dolor osteoartrítico no inflamatorio, en particular manifestaciones específicas de artromialgia no inflamatoria o/y dolor osteoartrítico no inflamatorio, tal como hiperalgesia muscular o/y alodinia que se produce en fibromialgia, síndrome de dolor miofascial, dorsalgia o/y osteoartritis. La composición farmacéutica puede comprender una forma de dosis única, o puede comprender una forma de dosis separadas que comprende una primera composición que comprende un compuesto de la presente invención como se define anteriormente, y una segunda composición que comprende el agente activo adicional.

En todavía otra realización preferida, el método de la presente invención comprende administrar un compuesto de la presente invención en combinación con la administración de un agente activo adicional para la prevención, alivio o/y tratamiento de dolor artrítico no inflamatorio. La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender un compuesto de la presente invención como se define anteriormente y puede comprender un agente activo adicional para la prevención, alivio o/y tratamiento de dolor artrítico no inflamatorio, tal como dolor asociado con o/y provocado por osteoartritis.

Los dos o más agentes activos de las combinaciones anteriores se pueden formular en una preparación farmacéutica (forma de dosificación única) para la administración al sujeto al mismo tiempo, o en dos o más preparaciones distintas (formas de dosificación separadas) para administración al sujeto sustancialmente al mismo tiempo o en tiempos o frecuencias diferentes, *por ejemplo*, secuencialmente. Las dos preparaciones distintas se pueden formular para la administración mediante la misma vía, o mediante vías diferentes.

Las formas de dosificación separadas se pueden coempaquetar opcionalmente, por ejemplo en un único recipiente, o en una pluralidad de recipientes en un único envase exterior, o se pueden presentar en un empaquetamiento separado (“presentación habitual”). Como ejemplo de coempaquetamiento o presentación habitual, se contempla un kit que comprende, en un primer recipiente, el compuesto de Fórmula (IIb), y, en un segundo recipiente, el segundo agente activo o el al menos un agente anti-osteoartrítico. En otro ejemplo, el compuesto de Fórmula (IIb) y el segundo agente activo, o el al menos un agente antiosteoartrítico, se envasan separadamente y están disponibles para la venta independientemente uno del otro, pero se comercializan conjuntamente o se promueven conjuntamente para uso según la invención. Las formas de dosificación separadas también se pueden presentar a un sujeto separada e independientemente, para uso según la invención.

Dependiendo de las formas de dosificación, que pueden ser idénticas o diferentes, *por ejemplo* formas de dosificación de liberación rápida, formas de dosificación de liberación controlada, o formas de depósito, el compuesto de Fórmula (IIb) y el segundo agente activo o el agente antiosteoartrítico se pueden administrar en el mismo calendario o en calendarios diferentes, por ejemplo diariamente, semanalmente o mensualmente.

La expresión “combinación terapéutica” se refiere a una pluralidad de agentes que, cuando se administran a un sujeto, juntos o separadamente, son coactivos provocando un beneficio terapéutico al sujeto. Tal administración se denomina “terapia de combinación”, “coterapia”, “terapia coadyuvante” o “terapia accesoria”. Por ejemplo, un agente puede potenciar o mejorar el efecto terapéutico de otro, o reducir un efecto secundario adverso de otro, o uno o más agentes se pueden administrar eficazmente a una dosis más baja que cuando se usan solos, o pueden proporcionar un mayor beneficio terapéutico que cuando se usan solos, o pueden atender de forma complementaria a aspectos diferentes, síntomas o factores etiológicos de una enfermedad o estado.

El agente activo adicional para la prevención, alivio o/y tratamiento de artromialgia no inflamatoria o/y dolor osteoartrítico no inflamatorio, en particular de la manifestación específica de artromialgia no inflamatoria o/y dolor osteoartrítico no inflamatorio, es un anticonvulsivo, preferiblemente diferente de aquel de Fórmula (IIb), anticonvulsivo el cual se selecciona preferiblemente de anticonvulsivos de primera generación, tales como carbamacepina y fenitoína, y anticonvulsivos de segunda generación, tales como gabapentina, pregabalina, lamotrigina, y levetiracetam.

El agente activo adicional para la prevención, alivio o/y tratamiento de artromialgia no inflamatoria o/y dolor osteoartrítico no inflamatorio, como se describe aquí, también se puede emplear como agente activo adicional para la prevención, alivio o/y tratamiento de dolor artrítico no inflamatorio.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar para la preparación de una composición farmacéutica como se describe anteriormente.

También se describe aquí que el agente activo adicional para la prevención, alivio o/y tratamiento de artromialgia no inflamatoria o/y dolor osteoartrítico no inflamatorio puede ser al menos un agente antiosteoartrítico, es decir, el agente activo adicional también puede ser eficaz para la prevención, alivio o/y tratamiento de osteoartritis o cualquier aspecto, síntoma o causa subyacente de la misma. En la presente invención, el al menos un agente antiosteoartrítico puede ser un agente distinto de un compuesto de Fórmulas (Ib) o/y (IIb), en particular distinto de un anticonvulsivo.

También se describe aquí que el agente activo adicional para la prevención, alivio o/y tratamiento de artromialgia no

inflamatoria o/y dolor osteoartítico no inflamatorio, en particular el agente antiosteoartítico, puede ser eficaz para el tratamiento de dolor, *es decir*, analgesia. Los analgésicos adecuados incluyen analgésicos opioideos y no opioideos, así como ciertos fármacos antiinflamatorios (véase inmediatamente a continuación).

5 Como se indica aquí, el dolor osteoartítico puede comprender un componente tanto no inflamatorio como inflamatorio. Por lo tanto, se describe aquí que el agente activo adicional, en particular el agente antiosteoartítico, es eficaz para tratar inflamación y/o dolor relacionado con ella. Los antiinflamatorios adecuados incluyen fármacos antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs) incluye los NSAIDs tradicionales y los inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2 (COX-2).

10 Los ejemplos no limitantes de analgésicos opioideos y no opioideos que pueden ser útiles como el agente activo adicional, en particular como el agente antiosteoartítico, para administración en terapia de combinación o coadyuvante con un compuesto de Fórmulas (Ib), (IIb) o (III), *por ejemplo*, lacosamida, incluyen acetaminofeno, alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, ciclazocina, desomorfina, dextromoramida, dextropropoxifeno, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazina, metamizol, metazocina, metadona, metopón, morfina, morfina, mirofina, nalbufina, nalorfina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, opio, oxycodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenazocina, fenomorfanol, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol, NO-naproxeno, NCX-701, ALGRX-4975, y sus combinaciones.

15 Los ejemplos no limitantes de antiinflamatorios esteroideos que pueden ser útiles como el agente activo adicional, en particular como el agente antiosteoartítico, para administración en terapia de combinación o coadyuvante con un compuesto de Fórmulas (Ib), (IIb) o (III), *por ejemplo*, lacosamida, incluyen alclometasona, amcinonida, betametasona, 17-valerato de betametasona, clobetasol, propionato de clobetasol, clocortolona, cortisona, dehidrotestosterona, desoxicorticosterona, desonida, desoximetasona, dexametasona, 21-isonicotinato de dexametasona, diflorasona, fluocinonida, fluocinolona, fluorometolona, flurandrenolida, fluticasona, halcinonida, halobetasol, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, cipionato de hidrocortisona, hemisuccinato de hidrocortisona, 21-lisinato de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, isoflupredona, acetato de isoflupredona, metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, succinato sódico de metilprednisolona, suleptanato de metilprednisolona, mometasona, prednicartrato, prednisolona, acetato de prednisolona, hemisuccinato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, succinato sódico de prednisolona, valerato-acetato de prednisolona, prednisona, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, y sus combinaciones.

20 Los ejemplos no limitantes de NSAIDs e inhibidores selectivos de COX-2 que pueden ser útiles como el agente activo adicional, en particular como el agente antiosteoartítico, para administración en terapia de combinación o coadyuvante con un compuesto de Fórmulas (Ib), (IIb) o (III), *por ejemplo*, lacosamida, incluyen derivados de ácido salicílico (tales como ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, olsalazina, salsalato y sulfasalazina), ácidos indol e indeno acéticos (tales como indometacina, etodolaco y sulindaco), fenamatos (tales como ácidos etofenámico, meclofenámico, mefenámico, flufenámico, niflúmico y tolfenámico), ácidos heteroaril acéticos (tales como acemetacina, alclofenaco, clidanaco, diclofenaco, fenclofenaco, fentiazaco, furofenaco, ibufenaco, isoxepaco, ketorolaco, oxipinaco, tiopinaco, tolmetina, zidometacina y zomepiraco), derivados de ácido aril acético y ácido propiónico (tales como alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclóxico, carprofeno, fenobufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, miroprofeno, naproxeno, naproxeno sódico, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno, suprofenol, ácido tiaprofenoico y tioxaprofeno), ácidos enólicos (tales como los derivados de oxicam ampiroxicam, cinoxicam, droxicam, lomoxicam, meloxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam, y los derivados de pirazolona aminopirina, antipirina, apazona, dipirona, oxifenbutazona y fenilbutazona), alcanonas (tales como nabumetona), nimesulida, proquazona, MX-1094, licofelona, y sus combinaciones.

25 También se describe aquí que el agente activo adicional, en particular el agente antiosteoartítico, puede ser un agente antiinflamatorio de la clase de inhibidores selectivos de COX-2, seleccionado por ejemplo de celecoxib, deracoxib, valdecoxib, parecoxib, rofecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, 2-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-oxiclo-penten-1-ona, ácido (S)-6,8-dicloro-2-(trifluorometil)-2H-1-benzopiran-3-carboxílico, 2-(3,4-difluorofenil)-4-(3-hidroxi-3-metil-1-butoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-(2H)-piridazinona, 4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencenosulfonamida, 4-[5-(fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencenosulfonamida, PAC-10549, cimicoxib, GW-406381, LAS-34475, CS-502, y sus combinaciones.

30 También se describe aquí que el agente activo adicional para la prevención, alivio o/y tratamiento de artromialgia no inflamatoria o/y dolor osteoartítico no inflamatorio, en particular el agente antiosteoartítico, puede ser al menos un antidepresivo. Tales terapias de combinación o coadyuvantes pueden ser, en algunas situaciones, más eficaces en el tratamiento de artromialgia no inflamatoria o/y dolor osteoartítico no inflamatorio, y/o pueden tener efectos secundarios adversos reducidos, que las monoterapias con el compuesto de Fórmulas (Ib), (IIb) o (III), por ejemplo

lacosamida, o el antidepresivo solo.

Los ejemplos no limitantes de antidepresivos que pueden ser útiles en terapia de combinación o coadyuvante con un compuesto de Fórmulas (Ib), (IIb) o (III), *por ejemplo*, lacosamida, incluyen sin limitación antidepresivos bicíclicos, tricíclicos y tetracíclicos, hidrazidas, hidrazinas, feniloxazolidinonas y pirrolidonas. Los ejemplos específicos incluyen

5 adinazolam, adrafinilo, amineptina, amitriptilina, amitriptilinoxido, amoxapina, befloxatona, bupropiona, butacetina, butriptilina, caroxazona, citalopram, domipramina, cotinina, demexiptilina, desipramina, dibencepina, dimetacrina, dimetazano, dioxadrol, dotiepina, doxepina, duloxetina, etoperidona, femoxetina, fencamina, fempentadiol, ftuacizina, fluoxetina, fluvoxamina, hematoporfirina, hipericina, imipramina, N-óxido de imipramina, indalpina, indeloxazina, iprindol, iproclozida, iproniazida, isocarboxazida, levofacetoperano, lofepramina, maprotilina, medifoxamina,

10 melitraceno, metapramina, metralindol, mianserina, milnaciprano, minaprina, mirtazapina, moclobemida, nefazodona, nefopam, nialamida, nomifensina, nortriptilina, noxiptilina, octamoxina, opipramol, oxaflozano, oxitriptano, oxipertina, paroxetina, fenelzina, piberalina, pizotilina, prolintano, propizepina, protriptilina, pirisuccideanol, quinupramina, reboxetina, ritanserina, roxindol, cloruro de rubidio, sertralina, sulpirida, tandospirona, tiazesim, tozalinona, tianeptina, tofenacina, toloxatona, tranilcipromina, trazodona, trimipramina, triptófano, venlafaxina, viloxazina,

15 zimeldina, y sus combinaciones.

También se describe aquí que el agente activo adicional para la prevención, alivio o/y tratamiento de artromialgia no inflamatoria o/y dolor osteoartítico no inflamatorio, en particular el agente antiosteoartítico, puede ser al menos un antagonista del receptor de NMDA. Tales terapias de combinación o coadyuvantes pueden ser, en algunas situaciones, más eficaces en el tratamiento de artromialgia no inflamatoria o/y dolor osteoartítico no inflamatorio, y/o

20 pueden tener efectos secundarios adversos reducidos, que las monoterapias con el compuesto de Fórmulas (Ib), (IIb) o (III), *por ejemplo* lacosamida, o el antagonista del receptor de NMDA solo.

Los ejemplos no limitantes de antagonistas del receptor de NMDA que pueden ser útiles en terapia de combinación o coadyuvante con un compuesto de Fórmulas (Ib), (IIb) o (III), *por ejemplo*, lacosamida, incluyen aptiganel, dexanabinol, licostinel, memantina, remacemida, y sus combinaciones.

También se describe aquí que el agente activo adicional, en particular el agente antiosteoartítico, puede ser un fármaco para la osteoartritis modificador de la enfermedad (DMOAD). El término "DMOAD" se refiere aquí a cualquier fármaco que tenga utilidad en el tratamiento de osteoartritis o sus síntomas, distinto de los mencionados anteriormente. Los ejemplos no limitantes de DMOADs que pueden ser útiles como el agente activo adicional, en particular como el agente antiosteoartítico, para administración en terapia de combinación o coadyuvante con un

30 compuesto de Fórmulas (Ib), (IIb) o (III), *por ejemplo*, lacosamida, incluyen metotrexato, diacereína, glucosamina, sulfato de condroitina, anakinra, inhibidores de MMP, doxiciclina, minociclina, misoprostol, inhibidores de la bomba de protones, salicilatos no acetilados, tamoxifeno, prednisona, metilprednisolona, glucosaminoglucanos polisulfatados, calcitonina, alendronato, risedronato, ácido zoledrónico, teriparatida, VX-765, pralnacasan, SB-462795, CPA-926, ONO-4817, S-3536, PG-530742, CP-544439, y sus combinaciones.

También se describe aquí que el agente activo adicional, en particular el agente antiosteoartítico, puede ser un fármaco para la osteoartritis modificador de los síntomas distinto de los mencionados anteriormente. Los ejemplos no limitantes de tales fármacos que pueden ser útiles como el agente activo adicional, en particular como el agente antiosteoartítico, para administración en terapia de combinación o coadyuvante con un compuesto de Fórmula (IIb), *por ejemplo*, lacosamida, incluyen ADL-100116, AD-827, HOE-140, DA-5018, y sus combinaciones.

35

Los regímenes adecuados que incluyen dosis y vías de administración para agentes antiosteoartíticos particulares se pueden determinar a partir de fuentes de referencias fácilmente disponibles referidas a estos agentes, *por ejemplo* Physicians' Desk Reference (PDR), 60ª edición, Montvale, NJ: Thomson (2006), y diversas fuentes de internet conocidas por los expertos en la técnica. Cuando se administra en terapia de combinación o coadyuvante con un compuesto de Fórmula (IIb), *por ejemplo* lacosamida, el agente antiosteoartítico se puede usar a una dosis completa, pero el médico puede elegir administrar menos de una dosis completa del agente antiosteoartítico, al menos inicialmente.

40

45

Se puede administrar más de un agente antiosteoartítico en la terapia de combinación o coadyuvante con un compuesto de Fórmula (IIb), *por ejemplo* lacosamida. Se describe que dos o más de tales agentes están incluidos en la terapia de combinación o coadyuvante, seleccionados de dos o más de las siguientes clases:

- 50
- (i) analgésicos opioideos y no opioideos;
 - (ii) antiinflamatorios esteroideos;
 - (iii) NSAIDs e inhibidores selectivos de COX-2; y
 - (iv) DMOADs.

Los compuestos de Fórmula (IIb) se pueden administrar oralmente, *por ejemplo* con un diluyente inerte o con un

vehículo comestible asimilable, o se pueden encerrar en cápsulas de gelatina de corteza dura o blanda, o se pueden prensar en comprimidos, o se pueden incorporar directamente en el alimento de la dieta. Para la administración terapéutica oral, el compuesto activo de Fórmula (IIb) se puede incorporar con excipientes y se puede usar en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, y similares. Tales composiciones y preparaciones deberían contener al menos 1% de compuesto activo de Fórmula (IIb). El porcentaje de las composiciones y preparaciones se puede variar, por supuesto, y puede estar convenientemente entre alrededor de 5 y alrededor de 80% del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo de Fórmula (IIb) en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosis adecuada. Las composiciones o preparaciones preferidas según la presente invención contienen entre alrededor de 10 mg y 6 g de compuesto activo de Fórmula (IIb).

Los comprimidos, trociscos, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener lo siguiente: un aglutinante tal como goma de tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido alginico y similar; un lubricante tal como estearato de magnesio; y se puede añadir un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina, o un agente saborizante tal como menta piperita, aceite de gaulteria, o sabor de cereza. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido.

Otros diversos materiales pueden estar presentes como revestimientos, o modificar de otro modo la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos, píldoras o cápsulas se pueden revestir con goma laca, azúcar, o ambos. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa como agente edulcorante, metil- y propilparabenos como conservantes, un colorante, y un saborizante tal como sabor de cereza o de naranja. Por supuesto, cualquier material usado en la preparación de cualquier forma de dosificación unitaria debería ser farmacéuticamente puro y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, el compuesto activo se puede incorporar en preparaciones y formulaciones de liberación sostenida. Por ejemplo, se contemplan formas de dosificación de liberación sostenida, en las que el ingrediente activo está unido a una resina de intercambio iónico que, opcionalmente, se puede revestir con un revestimiento de barrera de difusión para modificar las propiedades de liberación de la resina.

El compuesto activo también se puede administrar parenteral o intraperitonealmente. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos, y sus mezclas, y en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen disoluciones acuosas estériles (cuando son solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de disoluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida hasta el grado en que exista una capacidad fácil para ser inyectada. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento, y se debe de conservar frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido, y similar), sus mezclas adecuadas, y aceites vegetales. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un revestimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño requerido de partículas en el caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos. La conservación de la acción de microorganismos se puede producir mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo azúcares o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede producir mediante el uso en las composiciones de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo monoestearato de aluminio y gelatina.

Las disoluciones inyectables estériles se preparan incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con diversos de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de la esterilización mediante filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando los diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de disoluciones estériles inyectables, los métodos de preparación preferidos son el secado a vacío, la técnica de liofilización más cualquier ingrediente adicional deseado procedente de su disolución filtrada previamente en condiciones estériles.

Tal como se usa aquí, "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción para sustancias farmacéuticas activas, como son bien conocidos en la técnica. Excepto en la medida en la que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. También se pueden incorporar en las composiciones ingredientes activos suplementarios.

Es especialmente ventajoso formular composiciones parenterales en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma de dosificación unitaria, tal como se usa aquí, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para los sujetos mamíferos a tratar, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Las características específicas para las nuevas formas de dosificación unitaria de la invención están dictadas por y dependen directamente de (a) las características singulares del material activo y el efecto terapéutico particular a conseguir, y (b) las limitaciones inherentes en la técnica de la preparación de composiciones, tales como el material activo para el tratamiento de la enfermedad en individuos vivos que sufran una enfermedad en la cual está deteriorada la salud corporal como se describe en detalle en esta memoria.

El ingrediente activo principal se incorpora en composiciones para la administración conveniente y eficaz en cantidades eficaces con un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado, en forma de dosis unitaria como se describe anteriormente en esta memoria. Una forma de dosis unitaria puede contener, por ejemplo, el compuesto activo principal en cantidades que oscilan desde alrededor de 10 mg hasta alrededor de 6 g. Expresado en proporciones, el compuesto activo está presente por lo general entre alrededor de 1 y alrededor de 750 mg/ml de vehículo. En el caso de las composiciones que contienen ingredientes activos suplementarios, las dosis se determinan con referencia a la dosis y manera de administración usuales de dichos ingredientes.

Tal como se utiliza en esta memoria, el término "paciente" o "sujeto" se refiere a un animal de sangre caliente, y preferiblemente mamíferos, tales como, por ejemplo, gatos, perros, caballos, vacas, cerdos, ratones, ratas y primates, incluyendo seres humanos. El paciente preferido es un ser humano, por ejemplo un paciente que tiene osteoartritis, fibromialgia, o síndrome de dolor miofascial clínicamente diagnosticados.

El término "tratar" hace referencia al alivio del dolor asociado con una enfermedad o afección, a la curación o al alivio de la enfermedad o afección del paciente.

Los compuestos de la presente invención se administran a un paciente que sufre del tipo de trastorno mencionado anteriormente, en una cantidad eficaz. Estas cantidades son equivalentes a las cantidades terapéuticamente eficaces descritas aquí anteriormente.

El siguiente Ejemplo 1 muestra la capacidad de lacosamida para inhibir hiperalgia mecánica tras artromialgia producida por TNF en la rata. Adicionalmente, la lacosamida atenúa la alodinia mecánica en el mismo modelo medido por la fuerza de agarre. El modelo refleja artromialgia que se produce en fibromialgia, síndrome de dolor miofascial o dorsalgia.

El siguiente Ejemplo 2 muestra que la lacosamida inhibió hiperalgia mecánica durante el período post-inflamatorio en el modelo de rata de yodoacetato de dolor osteoartítico, indicando la eficacia de lacosamida para tratar dolor osteoartítico no inflamatorio.

La sustancia usada en los Ejemplos 1 y 2 fue lacosamida (denominación común internacional), que es el sinónimo para Harkoserida o SPM 927. La nomenclatura química estándar es (R)-2-acetamida-N-bencil-3-metoxipropionamida.

Leyendas de las figuras

La Figura 1 muestra el efecto de lacosamida a 3 mg/kg, 10 mg/kg, y 30 mg/kg sobre la retirada de la pata tras presión del músculo después de miodinia inducida por TNF.

La Figura 2 muestra el efecto de lacosamida a 3 mg/kg, 10 mg/kg, y 30 mg/kg sobre la retirada de la pata tras la presión del músculo después de miodinia inducida por TNF en comparación con pregabalina, gabapentina, y metamizol. MPE: efecto posible máximo.

La Figura 3 muestra el efecto de lacosamida a 3 mg/kg, 10 mg/kg, y 30 mg/kg sobre la fuerza de agarre después de miodinia inducida por TNF.

La Figura 4 muestra el efecto de lacosamida a 3 mg/kg, 10 mg/kg, y 30 mg/kg sobre la fuerza de agarre después de miodinia inducida por TNF en comparación con pregabalina, gabapentina y metamizol. MPE: efecto posible máximo.

Las Figs. 5A-C son representaciones gráficas de resultados obtenidos en el modelo de rata de yodoacetato del Ejemplo 2 tras la administración de lacosamida y morfina sobre alodinia táctil en los días 3, 7 y 14 del estudio, respectivamente.

Las Figs. 6A-C son representaciones gráficas de resultados obtenidos en el modelo de rata de yodoacetato del Ejemplo 2 tras la administración de diclofenaco sobre alodinia táctil en los días 3, 7 y 14 del estudio,

respectivamente.

Las Figs. 7A-C son representaciones gráficas de los resultados obtenidos en el modelo de rata de yodoacetato del Ejemplo 2 tras la administración de lacosamida y morfina sobre hiperalgesia mecánica en los días 3, 7 y 14 del estudio, respectivamente.

- 5 Las Figs. 8A-C son representaciones gráficas de resultados obtenidos en el modelo de rata de yodoacetato del Ejemplo 2 tras la administración de diclofenaco sobre hiperalgesia mecánica en los días 3, 7 y 14 del estudio, respectivamente.

Ejemplo 1

- 10 Se usó la inyección intramuscular de factor alfa de necrosis tumoral (TNF) como un modelo de hiperalgesia mecánica muscular, que se produce en la fibromialgia, síndrome de dolor miofascial, dorsalgia u osteoartritis humanos.

La inyección intramuscular de TNF induce hiperalgesia muscular mecánica en ratas. Esto se puede cuantificar midiendo el umbral de retirada a la presión del músculo y la fuerza de agarre. Las inyecciones de TNF no conducen a daño morfológico del músculo (1).

- 15 El dolor en la palpación de los músculos sin anomalías morfológicas es típico de la fibromialgia, síndrome de dolor miofascial o dorsalgia en seres humanos (2). De este modo, el modelo de inyección intramuscular de TNF se puede usar como un modelo de miodinia relacionada con fibromialgia, síndrome de dolor miofascial o dorsalgia. En este modelo, se ensayó la acción antinociceptiva del nuevo anticonvulsivo lacosamida (LCM). Los fármacos de control fueron el analgésico no opioideo metamizol (ejemplo de comparación) y los anticonvulsivos pregabalina y gabapentina.
- 20

Los umbrales de retirada mecánica a la presión del músculo se midieron con un analgesímetro que ejerce presión en el músculo gastrocnemio, previamente inyectado con TNF. La fuerza de agarre del miembro anterior se midió con un medidor de fuerza de agarre vital tras la inyección de TNF en los músculos del bíceps braquial.

Animales, inducción de miodinia

- 25 Se usaron ratas macho Sprague Dawley adultas con un peso corporal de 250 g a 300 g (proveedor: Charles River Sulzfeld Alemania). Los animales se alojaron por grupos (3 animales por jaula) y se mantuvieron en una habitación con temperatura controlada (21-22°C) y un ciclo de luz-oscuridad inverso (12 h/12 h) con alimento y agua disponibles a voluntad. Todos los experimentos fueron aprobados por el comité de experimentación con animales del Estado de Baviera, y se llevaron a cabo según sus normas.

- 30 El factor alfa de necrosis tumoral recombinante de rata (denominado aquí TNF) se obtuvo de R&D Systems, Minneapolis, MN, USA. El TNF se diluyó en NaCl al 0,9% y se usó en una concentración de 1 µg en 50 µl. Se llevaron a cabo inyecciones en narcosis corta con halotano con una aguja de 30 g bilateralmente en el músculo gastrocnemio o en el músculo de bíceps braquial. Todas las ratas se usaron para los ensayos de comportamiento antes de las inyecciones, y los valores iniciales se registraron durante tres días de ensayo.

- 35 Lectura de comportamiento: presión del músculo (Randall-Selitto)

Los umbrales de retirada mecánica a la presión del músculo se midieron con un analgesímetro (Ugo Basile, Comerio, Italia). A las ratas se les dejó gatear en un calcetín, lo que ayuda a que la rata se relaje. Las extremidades posteriores se situaron de manera que se pudiera aplicar una presión creciente sobre el músculo gastrocnemio (máxima 250 g). Se registró la presión necesaria para provocar la retirada. Se calculó la media de 3 ensayos para cada extremidad posterior (intervalo interestímulo de >30 segundos). Sólo los animales con un efecto de TNF significativo se incluyeron para el análisis posterior.

40

A las ratas se les inyectó con TNF en el músculo gastrocnemio a 2 pm. 18 horas más tarde, las ratas se ensayaron para determinar la hiperalgesia a la presión antes y después de la aplicación de los fármacos. Las ratas se ensayaron para determinar la hiperalgesia a la presión 30 a 60 minutos después de la administración de los fármacos.

45

Lectura del comportamiento: fuerza de agarre

- La fuerza de agarre de las extremidades anteriores se ensayó con un medidor de la fuerza de agarre digital (serie DFIS, Chatillon, Greensboro, NC, USA). La rata se colocó para que agarrara la rejilla con las extremidades delanteras, y se tiró de ella suavemente de manera que se pudiese registrar la fuerza de agarre. Se calculó la media de tres ensayos. El efecto del tratamiento de TNF se calculó para cada animal separadamente, y sólo los animales con un efecto de TNF significativo se incluyeron para el análisis posterior.
- 50

A las ratas se les inyectó con TNF en el músculo del bíceps braquial a 8 am. 6 horas más tarde, se ensayó la fuerza de agarre de las extremidades anteriores con un medidor de fuerza de agarre digital. Se aplicaron los fármacos, y nuevamente se ensayó la fuerza de agarre después de 30 a 60 minutos.

Protocolo de aplicación

- 5 Las ratas, 10 por grupo, se trataron con 3, 10 ó 30 mg/kg de lacosamida o el vehículo, intraperitonealmente (i.p.). El volumen de inyección de las inyecciones i.p. fue 0,5 ml. Se llevó a cabo un estudio piloto para demostrar que la inyección de 1 µg de TNF i.m. en el músculo gastrocnemio es suficiente para inducir hiperalgesia a la presión.

Tabla 1: Inyección de TNF en los músculos gastrocnemios

Grupo nº	Sustancia	Dosis	Número de ratas
1.1	TNF 1 µg, Lacosamida	3 mg/kg i.p.	8
1.2	TNF 1 µg, Lacosamida	10 mg/kg i.p.	8
1.3	TNF 1 µg, Lacosamida	30 mg/kg i.p.	7
1.4	TNF 1 µg, Pregabalina	30 mg/kg i.p.	8
1.5	TNF 1 µg, Pregabalina	100 mg/kg i.p.	10
1.6	TNF 1 µg, Gabapentina	100 mg/kg i.p.	10
1.7	TNF 1 µg, NaCl	i.p.	10
1.8	TNF 1 µg, Metamizol	2 mg/kg i.p.	9

10

Tabla 2: Inyección de TNF en los músculos del bíceps braquial

Grupo nº	Sustancia	Dosis	Número de ratas
2.1	TNF 1 µg, Lacosamida	3 mg/kg i.p.	4
2.2	TNF 1 µg, Lacosamida	10 mg/kg i.p.	9
2.3	TNF 1 µg, Lacosamida	30 mg/kg i.p.	10
2.4	TNF 1 µg, Pregabalina	30mg/kg i.p.	10
2.5	TNF 1 µg, Pregabalina	100 mg/kg i.p.	10
2.6	TNF 1 µg, Gabapentina	100 mg/kg i.p.	10
2.7	TNF 1 µg, NaCl	i.p.	10
2.8	TNF 1 µg, Metamizol	2 mg/kg i.p.	7

Presentación de datos y estadística

- 15 Los datos se muestran en gráficas que presentan las medias y SEMs. Los datos previos y posteriores al tratamiento se compararon usando ANOVA (análisis de varianza) y una prueba post hoc de Tukey. Las medias de los grupos del tratamiento se compararon usando ANOVA de una vía y la prueba post hoc de Dunnett. Los efectos posibles máximos (MPE) se calcularon para todos los tipos de tratamiento.

Resultados

Hiperlgesia a la presión de músculo

- 20 Sólo se incluyeron las ratas en las que los umbrales de retirada se redujeron significativamente después de la inyección de TNF. En alrededor de 13% de las ratas, el efecto de TNF estaba ausente. La Figura 1 muestra los

valores absolutos de los umbrales de retirada a la presión.

Se observó una inversión completa de hiperalgesia mecánica muscular con lacosamida a 30 mg/kg y metamizol a 2 mg/kg.

5 También se observó una inversión significativa de la hiperalgesia mecánica muscular para pregabalina a 30 y 100 mg/kg, gabapentina a 100 mg/kg.

El Efecto Posible Máximo (Figura 2) fue significativamente diferente del vehículo para lacosamida a 10 y 30 mg/kg, para pregabalina a 30 y 100 mg/kg, para gabapentina a 100 mg/kg, y para metamizol a 2 mg/kg. Los vehículos no tuvieron ningún efecto.

Fuerza de agarre del músculo del bíceps

10 Sólo se incluyeron las ratas en las que la fuerza de agarre se redujo significativamente después de la inyección de TNF. En alrededor de 13% de las ratas, el efecto de TNF estaba ausente.

La Figura 3 muestra los valores absolutos de la fuerza de agarre. Se observó una inversión significativa de la reducción inducida por TNF de la fuerza de agarre con lacosamida a 10 y 30 mg/kg. También se observó una inversión significativa para pregabalina a 100 mg/kg, gabapentina a 100 mg/kg y metamizol a 2 mg/kg.

15 El MPE (Figura 4) fue significativamente diferente del vehículo para lacosamida a 10 y 30 mg/kg, para pregabalina a 100 mg/kg, para gabapentina a 100 mg/kg, y para metamizol a 2 mg/kg. Los vehículos no tuvieron ningún efecto.

Discusión

20 Los umbrales de retirada a la presión aplicada percutáneamente al músculo se redujeron notablemente después de la inyección de TNF en la mayoría de las ratas. Esta hiperalgesia muscular primaria iguala a la hipersensibilidad a la palpación que se observa clínicamente en pacientes con mialgia, tal como síndrome de dolor miofascial, fibromialgia y dorsalgia (3). La hipersensibilidad a la palpación es un criterio primario para el diagnóstico de miodinia en condiciones clínicas y experimentales humanas (4, 5).

25 La dependencia con la dosis de lacosamida mejora la hiperalgesia muscular inducida por inyección de TNF en el ensayo de la presión de la pata, alcanzando una inversión completa a 30 mg/kg. En comparación con los anticonvulsivos pregabalina y gabapentina, lacosamida tiene un efecto más potente sobre miodinia. Ni pregabalina ni gabapentina condujeron a una inversión completa de la hiperalgesia muscular. En el ensayo de fuerza de agarre, la lacosamida ya invierte el efecto de TNF sobre el músculo a 10 mg/kg. Nuevamente, la lacosamida es más potente que la pregabalina y gabapentina, que mejoran la fuerza de agarre sólo a 100 mg/kg.

30 En conclusión, la lacosamida fue eficaz reduciendo la hiperalgesia muscular inducida por TNF inyectado en el músculo. De este modo, la lacosamida y compuestos relacionados como se describen en las fórmulas (Ib) y (IIb) tienen eficacia terapéutica en el tratamiento, en particular el tratamiento sistémico, de manifestaciones específicas de artromialgia no inflamatoria tal como hiperalgesia muscular y alodinia que aparece en fibromialgia, síndrome de dolor miofascial, dorsalgia u osteoartritis.

Ejemplo 2:

35 Estudio del efecto antinociceptivo de lacosamida en el modelo de rata de yodoacetato

Animales

Se usaron ratas macho Wistar (Janview, Francia) que pesan 170-200 g al comienzo del estudio. Los animales se enjaularon por grupos (3 animales por jaula) en una habitación con temperatura controlada (21-22°C) y un ciclo inverso de luz-oscuridad (12 h/12 h), y tuvieron acceso libre a comida y agua.

40 Inducción de osteoartritis

45 La osteoartritis se indujo mediante inyección intraarticular en 50 µl de 3 mg de yodoacetato de monosodio (MIA) (Sigma) a través del ligamento intrarrotuliano de la rodilla derecha. A las ratas de control se les inyectó con un volumen equivalente de disolución salina. En este modelo se observó una inflamación sustancial de las articulaciones sinoviales hasta cinco días después de la inyección de yodoacetato. Se monitorizó la salud general de los animales. No se observaron signos de sufrimiento.

Histología

En cada uno de los días 3, 7 y 14 después del tratamiento de yodoacetato, cuatro animales se sacrificaron para el estudio histológico. Se recogieron las rodillas y se fijaron toda la noche en formalina al 10%, y se descalcificaron subsiguientemente con ácido fórmico al 10% durante 72 h antes de embeberlas en parafina. Se prepararon

secciones de 10 µm de grosor cada 250 µm. Se llevó a cabo una tinción con hematoxilina/eosina para evaluar el grado de infiltrados inflamatorios en las articulaciones y tejidos circundantes, y se realizó una tinción con safranina-O verde rápido, para medir la degeneración del cartílago.

Evaluación del efecto de los compuestos sobre la nocirrepción

- 5 En la primera ronda de experimentos, las ratas tratadas con yodoacetato se distribuyeron al azar en seis grupos experimentales (12 animales por grupo), que recibieron los siguientes tratamientos (p.o. = *por boca*; s.c. = subcutánea) en los días de evaluación del dolor (días 3, 7 y 14 después del tratamiento de yodoacetato):

inyección p.o. de disolución salina (vehículo)

inyección p.o. de 3 mg/kg de lacosamida;

- 10 inyección p.o. de 10 mg/kg de lacosamida;

inyección p.o. de 30 mg/kg de lacosamida;

inyección s.c. de 3 mg/kg de morfina.

- 15 Se ensayó diclofenaco (30 mg/kg, s.c.) en un experimento separado por los mismos científicos en las mismas condiciones en aproximadamente el mismo tiempo. El grupo de control no tratado con yodoacetato (control) recibió una inyección p.o. de disolución salina 45 minutos antes de la evaluación del dolor. La lacosamida, el diclofenaco y la morfina se inyectaron 60 minutos antes de la implementación de los ensayos de comportamiento. Cada grupo se examinó de forma enmascarada.

Evaluación de alodinia táctil e hiperalgesia mecánica

- 20 Para el ensayo de la alodinia táctil, las ratas se colocaron sobre un suelo de rejilla metálica. El ensayo nocirreceptivo se realizó insertando un filamento de von Frey (Bioseb, Francia) a través del suelo de rejilla y aplicándolo a la superficie plantar de la pata trasera. Un ensayo consistió en varias aplicaciones de diferentes filamentos de von Frey (a una frecuencia de alrededor de 1 Hz). Los filamentos de von Frey se aplicaron desde el filamento de 10 g a 100 g. Tan pronto como el animal retiró su pata trasera, el ensayo se detuvo, y el número del filamento se registró para que representase el umbral de retirada de la pata.

- 25 Para el ensayo de hiperalgesia mecánica, se cuantificaron los reflejos de la flexión nocirreceptiva usando el dispositivo de presión de la pata de Randall-Selitto (Bioseb, Francia), que aplicó una fuerza mecánica linealmente creciente al dorso de la pata posterior de la rata. El umbral de retirada de la pata se definió como la fuerza a la que la rata retiró su pata. La presión de corte se ajustó a 250 g.

Fármacos y reactivos

- 30 La lacosamida (Schwarz BioSciences GmbH) y el sulfato de morfina (Francopia, Francia) se disolvieron en disolución salina. El yodoacetato de monosodio y el diclofenaco se adquirieron de Sigma (Francia). La administración del fármaco se realizó en un volumen de 1 ml/kg.

Análisis de los datos y estadística

- 35 Las comparaciones de los grupos de datos de comportamiento en cada punto de tiempo individual se llevaron a cabo usando ANOVA seguido del análisis post-hoc (prueba de Dunnett).

Resultados

- 40 La patología de la articulación se evaluó en el día 3, 7 y 14 después de la inyección intraarticular de yodoacetato. En el día 3 hubo una respuesta inflamatoria inicial sustancial. Esta inflamación se caracterizó por una expansión de la membrana sinovial provocada muy probablemente por fluido de edema proteinoso y fibrina con macrófagos infiltrantes, neutrófilos, células plasmáticas y linfocitos. El cartílago todavía estaba intacto. Hacia el día 7, la inflamación en el sinovio del tejido circundante se había resuelto enormemente. En el día 14, se observó pérdida de proteoglicano a través de la profundidad del cartílago. La membrana sinovial parecía normal y no contenía células inflamatorias.

- 45 La alodinia táctil, ensayada con filamentos de von Frey, se evaluó en el día 3, 7 y 14 en ratas tratadas con yodoacetato en comparación con ratas de control. El tratamiento con lacosamida (30 mg/kg) y morfina (3 mg/kg) mejoró la alodinia táctil de ratas tratadas con yodoacetato en el día 3 (Fig. 5A) y 7 (Fig. 5B) pero no en el día 14 (Fig. 5C), y menores dosis de lacosamida mostraron una tendencia de tal mejora. El diclofenaco (30 mg/kg) no tuvo ningún efecto sobre la alodinia táctil en el día 3 (Fig. 6A), día 7 (Fig. 6B) o día 14 (Fig. 6C).

Hubo una hiperalgesia mecánica notable como se evidencia por una reducción en los umbrales de

5 retirada a la presión de la pata en los animales tratados con yodoacetato/vehículo en comparación con los animales
tratados con el vehículo/control. El tratamiento de ratas tratadas con yodoacetato con lacosamida 3 mg/kg, morfina 3
mg/kg y diclofenaco 30 mg/kg indujo en cada caso un incremento en el umbral de retirada a la presión de la pata en
comparación con los animales tratados con yodoacetato/vehículo en el día 3 (Figs. 7A, 8A). En el día 7, la
lacosamida en todas las dosis ensayadas (3, 10 y 30 mg/kg), la morfina y el diclofenaco redujeron cada uno la
hiperalgesia mecánica (Figs. 7B, 8B). Se observaron resultados similares en el día 14 después del tratamiento de
yodoacetato, excepto que el grupo tratado con 10 mg/kg de lacosamida no mostró un efecto estadísticamente
significativo (Figs. 7C, 8C). De forma interesante, en los animales tratados con yodoacetato, la hiperalgesia
mecánica se desarrolló desde el día 3 y duró al menos 14 días. En comparación con alodinia táctil, que fue más
pronunciada durante la fase temprana del desarrollo de osteoartritis, reflejando un desarrollo continuado de la
sensibilización al dolor basado en mecanismos moleculares diferentes durante el post-tratamiento de yodoacetato de
14 días.

Los resultados muestran que lacosamida inhibió hiperalgesia mecánica durante el período post-inflamatorio,
indicando eficacia de lacosamida para tratar dolor osteoartítico no inflamatorio.

15 Referencias

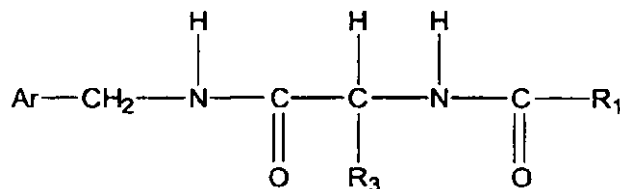
1. Schafers M, Sorkin LS, Sommer C. Intramuscular injection of tumor necrosis factor-alpha induces muscle hyperalgesia in rats. *Pain* 2003; 104(3):579-588.
2. Pongratz DE, Spath M. Morphologic aspects of fibromyalgia. *Z Rheumatol* 1998; 57 Supl. 2:47-51.
3. McCain GA. Fibromyalgia and myofascial pain. En: PD Wall and R Melzack (Eds.). *Textbook of pain*: Churchill Livingstone, Nueva York, 1994. p. 475-493.
4. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33:160-172.
5. Arendt-Nielsen L. Induction and assessment of experimental pain from human skin, muscle, and viscera. En: TS Jensen, JA Turner and Z Wiesenfeld-Hallin (Eds.). *Proceedings of the 8th World Congress of Pain*: IASP Press, Seattle, 1997.
6. Nordenskiöld UM, Grimby G. Grip force in patients with rheumatoid arthritis and fibromyalgia and in healthy subjects. A study with the Grippit instrument. *Scand J Rheumatol* 1993; 22:14-9.
7. Kniffki KD, Mense S, Schmidt RF. Responses of group IV afferent units from skeletal muscle to stretch, contraction and chemical stimulation. *Exp Brain Res* 1978; 31:511-22.
8. Mense S, Skeppar P. Discharge behaviour of feline gamma-motoneurons following induction of an artificial myositis. *Pain* 1991; 46:201-10.
9. Gur A, Karakoc M, Nas K, Remzi, Cevik, Denli A, et al. Cytokines and depression in cases with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2002; 29:358-61.
10. Nampiaparampil DE, Shmerling RH (2004) A review of fibromyalgia. *Am. J. Manag. Care* 10:794-800.
11. Guzman R.E., Evans M.G., Bove S., Morenko. B., Kilgore K., 2003. Mono-iodoacetate-induced histologic changes in subchondral bone and articular cartilage of rat femorotibial joints: an animal model of osteoarthritis. *Toxicol Pathol.* 31 (6), 619-624.
12. Kalbhen D.A., 1987. Chemical model of osteoarthritis - a pharmacological evaluation. *J Rheumatol.* 14 spec N°: 130-131.
13. Wieland, H.A., Michaelis, M., Kirschbaum, B.J., Rudolphi, K.A. 2005. Osteoarthritis - an untreatable disease? *Nature Reviews Drug Discovery* 4, 331-344.
14. Heppelmann B., 1997. Anatomy and histology of joint innervation. *J Peripher Nerv Syst.* 2(1), 5-16.
15. Mach D.B., Rogers S.D., Sabino M.C., Luger N.M., Schwei M.J., Pomonis J.D., Keyser C.P., Clohisy D.R., Adams D.J., O'Leary P., Mantyh P.W., 2002. Origins of skeletal pain: sensory and sympathetic innervation of the mouse femur. *Neuroscience* 113(1), 155-166.
16. Schaible H.G., Ebersberger A., Von Banchet G.S., 2002. Mechanisms of pain in arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 966, 343-354.
17. Bialer M., Johannessen, S.I., Kupferberg, H.J., Levy, R.H., Loiseau, P., Perucca, E., 2002, Progress report on

new antiepileptic drugs: a summary of the Sixth Eilat Conference (EILAT VI). *Epilepsy Res* 51, 31-71.

18. Staud R., Smitherman, L. 2002. Peripheral and central sensitization in fibromyalgia: pathogenetic role. *Current pain and headache reports* 6, 259-266.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto que tiene la Fórmula (IIb)



Fórmula (IIb)

5 en la que

Ar es fenilo, que está no sustituido o sustituido con al menos un grupo halo,

R₃ es -CH₂-Q, en el que Q es alcoxi que contiene 1-3 átomos de carbono, y R₁ es alquilo que contiene 1-3 átomos de carbono,

o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

10 para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención, alivio o/y tratamiento de artromialgia no inflamatoria o/y dolor osteoartrítico no inflamatorio.

2. Uso según la reivindicación 1, en el que la artromialgia no inflamatoria o/y el dolor osteoartrítico no inflamatorio también es artromialgia no inflamatoria o/y dolor osteoartrítico no inflamatorio asociado con o/y provocado por un estado patológico seleccionado de síndrome de dolor regional, tal como dorsalgia o dolor de cuello, artritis reumatoide, osteoartritis, gota, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso, fibromialgia, fibrositis, fibromiositis, síndrome de dolor miofascial, trastornos autoinmunitarios, polimialgia reumática, polimiositis, dermatomiositis, absceso muscular, triquinosis, enfermedad de Lyme, malaria, rickettsiosis exantémica, polio, trauma, daño articular, daño articular por trauma, degradación del cartílago, cambios óseos estructurales, y vascularización de áreas de remodelación de hueso osteoartrítico.

20 3. Uso según la reivindicación 1 ó 2, en el que el dolor osteoartrítico no inflamatorio es dolor osteoartrítico no inflamatorio asociado con o/y provocado por un estado patológico seleccionado de trauma, daño articular, daño articular por trauma, degradación del cartílago, cambios óseos estructurales, y vascularización de áreas de remodelación de hueso osteoartrítico.

25 4. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la artromialgia no inflamatoria o/y el dolor osteoartrítico no inflamatorio se caracterizan por la ausencia de hinchazón o calentamiento, ausencia de rasgos inflamatorios o sistémicos, o/y esencialmente falta de rigidez matutina.

5. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la artromialgia no inflamatoria o/y el dolor osteoartrítico no inflamatorio incluyen hiperalgesia muscular o/y alodinia que se produce en fibromyalgia, síndrome de dolor miofascial (MPS) o dorsalgia.

30 6. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la artromialgia no inflamatoria está asociada con o/y provocada por osteoartritis.

7. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el compuesto de fórmula (IIb) es

(R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxi-propionamida;

(R)-2-acetamido-N-bencil-3-etoxi-propionamida;

35 O-metil-N-acetil-D-serina-m-fluorobencilamida; u

O-metil-N-acetil-D-serina-p-fluorobencilamida.

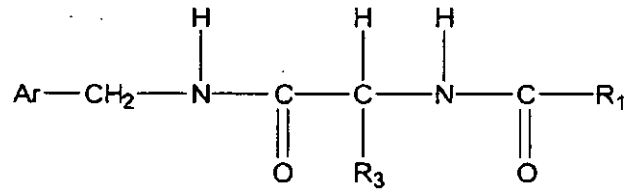
8. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que Ar es fenilo no sustituido.

9. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que Ar es fenilo sustituido y halo es fluoro.

10. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el compuesto de Fórmula (IIb) es (R)-2-

acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Uso según la reivindicación 10, en el que el compuesto es (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida sustancialmente enantiopura.
- 5 12. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la composición farmacéutica se prepara para el tratamiento con dosis del compuesto de al menos 100 mg/día, preferiblemente de al menos 200 mg/día.
13. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la composición farmacéutica se prepara para el tratamiento con dosis del compuesto de, como máximo, 1 g/día y preferiblemente de, como máximo, 600 mg/día.
- 10 14. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la composición farmacéutica se prepara para el tratamiento en dos dosis por día, preferiblemente una única dosis por día.
- 15 15. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la composición farmacéutica se prepara para una administración que da como resultado una concentración plasmática de 0,1 a 15 µg/ml (punto más bajo) y 5 a 18,5 µg/ml (pico), calculada como una media con respecto a una pluralidad de sujetos tratados.
16. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la composición farmacéutica se prepara para la administración oral o i.v.
17. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la composición farmacéutica comprende además un agente activo para la prevención, alivio o/y tratamiento de artromialgia no inflamatoria o/y dolor osteoartítico no inflamatorio, tal como hiperalgesia muscular o/y alodinia que se produce en fibromialgia, síndrome de dolor miofascial, dorsalgia o/y osteoartritis.
- 20 18. Uso según la reivindicación 17, en el que la composición farmacéutica comprende una forma de dosis única o comprende una forma de dosis separada que comprende una primera composición que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 7 a 11, y una segunda composición que comprende el agente activo adicional.
- 25 19. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la composición farmacéutica se prepara para administración en mamíferos.
20. Uso según la reivindicación 19, en el que la composición farmacéutica se prepara para administración en seres humanos.
21. Una composición farmacéutica o combinación para uso en la prevención, alivio o/y tratamiento de artromialgia no inflamatoria o/y dolor osteoartítico no inflamatorio, que comprende
- 30 (a) un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 7 a 11, y
- (b) un anticonvulsionante, en particular un compuesto diferente de los de (a).
22. La composición farmacéutica o combinación para uso según la reivindicación 21, en la que el compuesto de (a) es (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida.
- 35 23. La composición farmacéutica o combinación para uso según la reivindicación 21 ó 22, que comprende una forma de dosis única o una forma de dosis separada que comprende una primera composición que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 7 a 11, y una segunda composición que comprende el agente activo adicional (b).
- 40 24. La composición farmacéutica o combinación para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 21-23, en la que el anticonvulsionante se selecciona del grupo que consiste en carbamazepina, fenitoína, gabapentina, pregabalina, lamotrigina, y levetiracetam.
25. Un compuesto que tiene la Fórmula (IIb)



Fórmula (IIb)

en la que

Ar es fenilo, que está no sustituido o sustituido con al menos un grupo halo,

- 5 R_3 es $-\text{CH}_2-\text{Q}$, en el que Q es alcoxi que contiene 1-3 átomos de carbono, y R_1 es alquilo que contiene 1-3 átomos de carbono, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para uso en la prevención, alivio o/y tratamiento de artromialgia no inflamatoria o/y dolor osteoartrítico no inflamatorio.

- 10 26. El compuesto para uso según las reivindicación 25, en el que la artromialgia no inflamatoria o/y el dolor osteoartrítico no inflamatorio se define según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6.

27. El compuesto para uso según la reivindicación 25 ó 26, en el que el compuesto se define según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11.

28. El compuesto para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 25 a 27, en el que una composición farmacéutica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 20 comprende el compuesto.

Figura 1

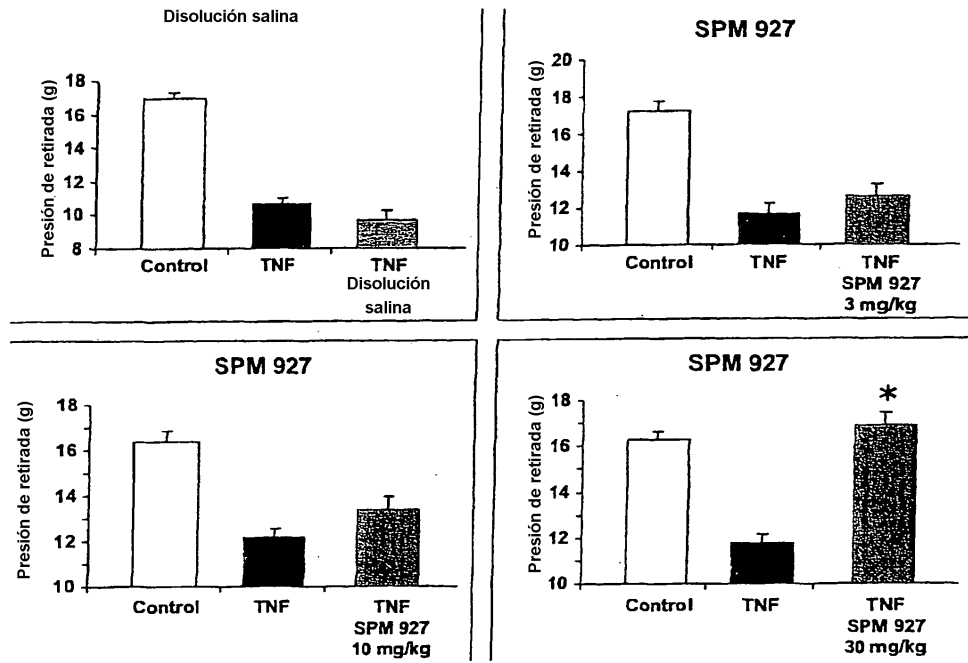


Figura 2

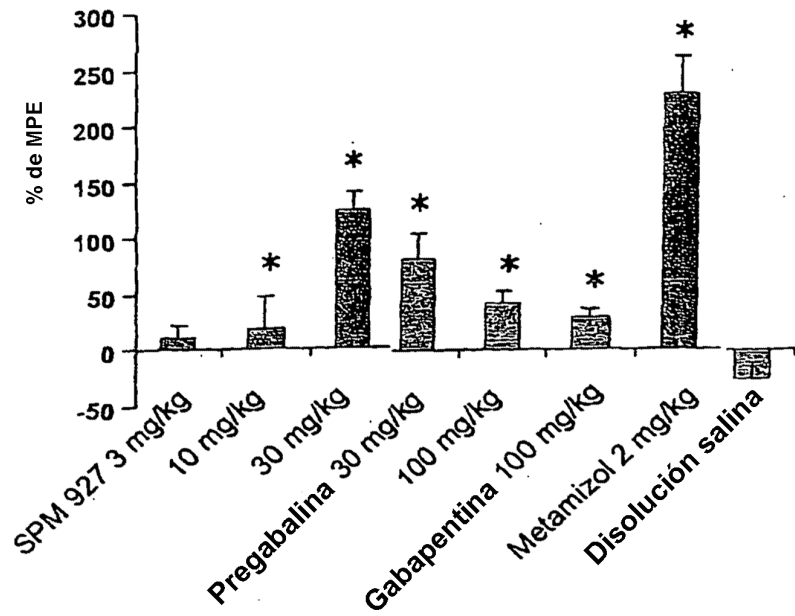


Figura 3

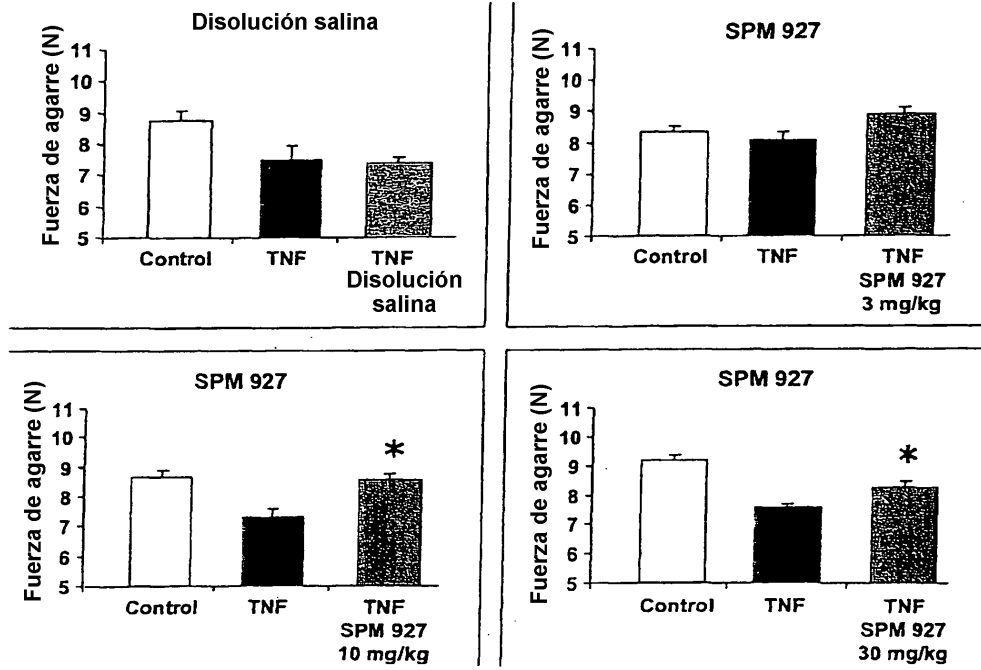


Figura 4

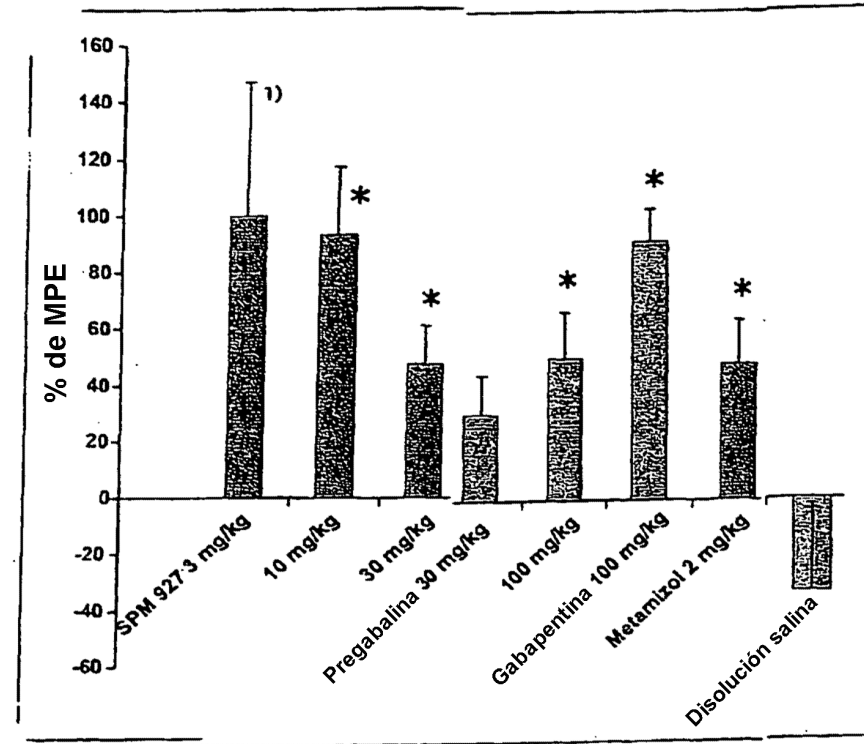


Figura 5a

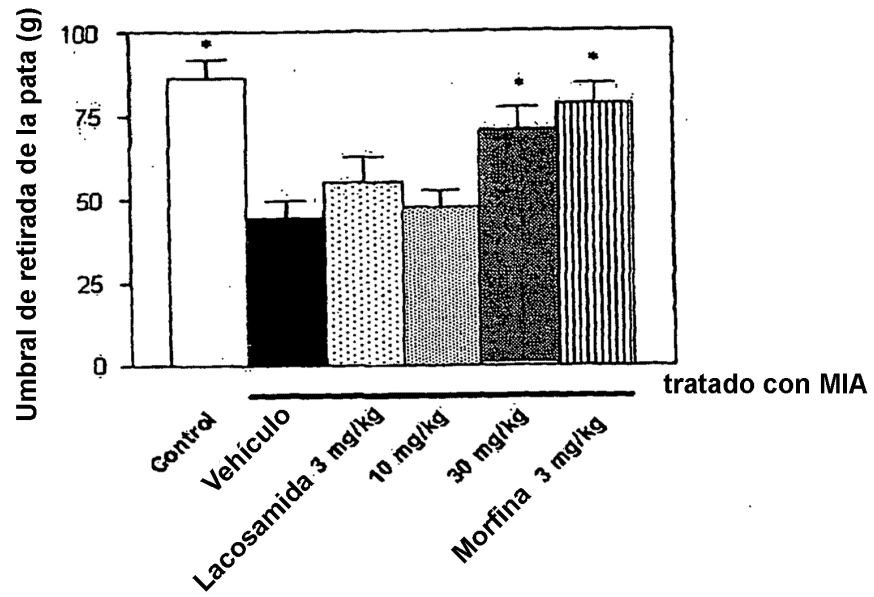


Figura 5b

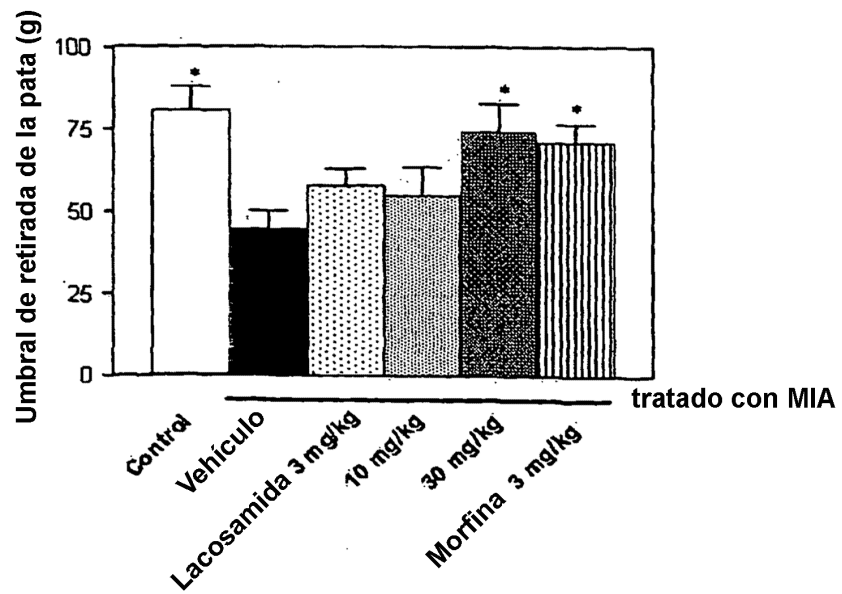


Figura 5c

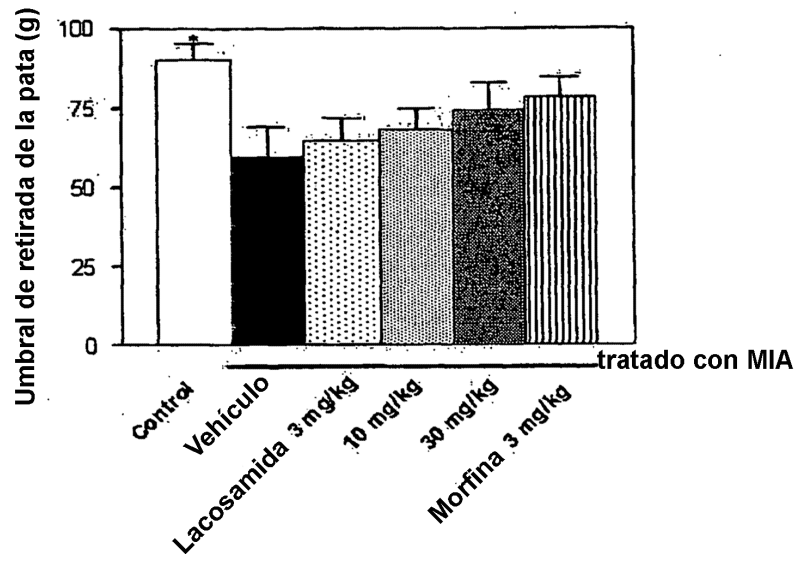


Figura 6a

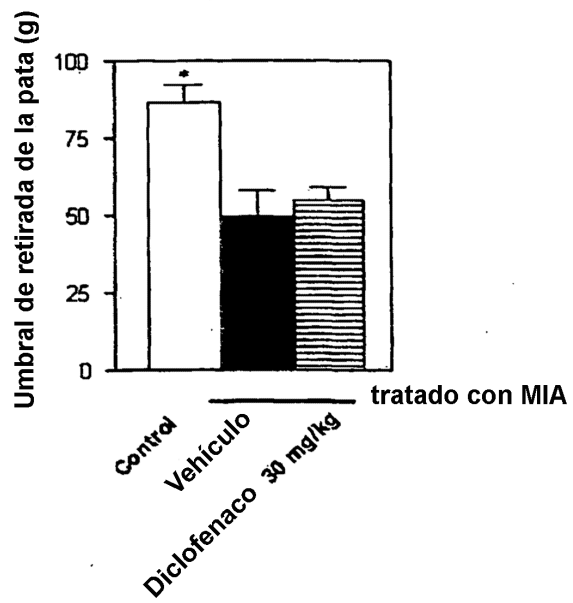


Figura 6b

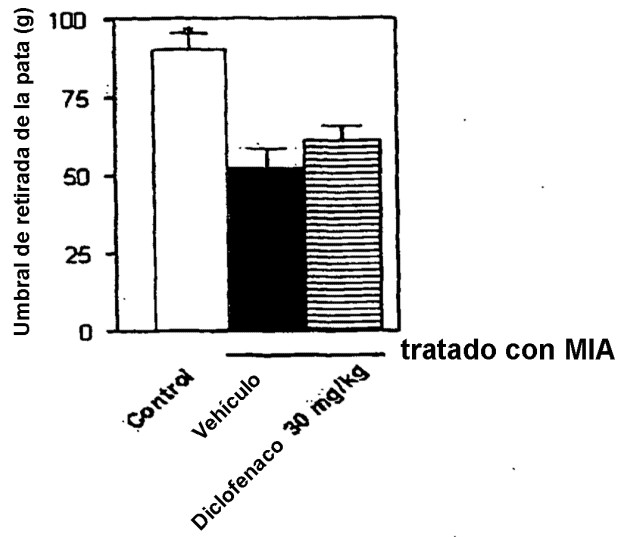


Figura 6c

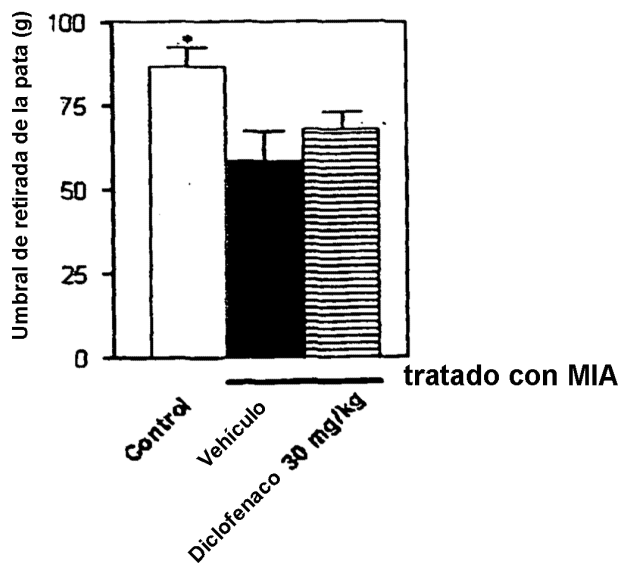


Figura 7a

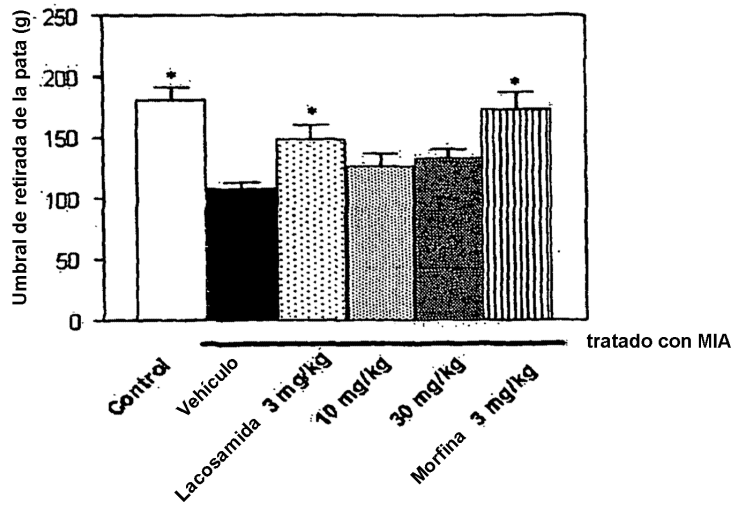


Figura 7b

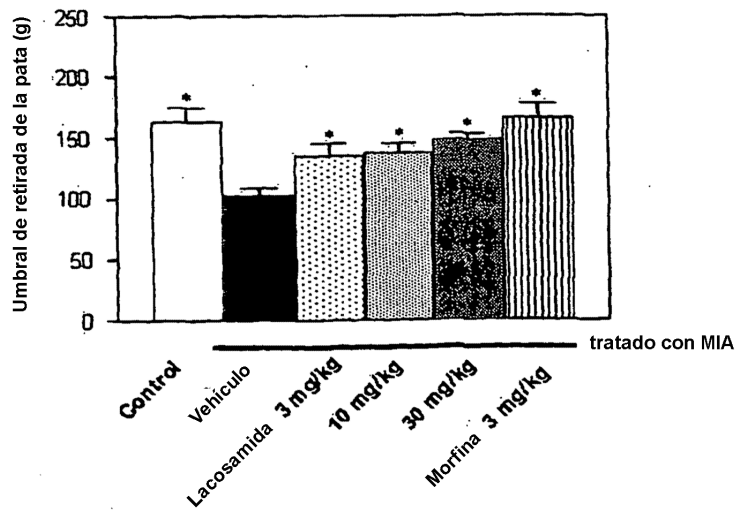


Figura 7c

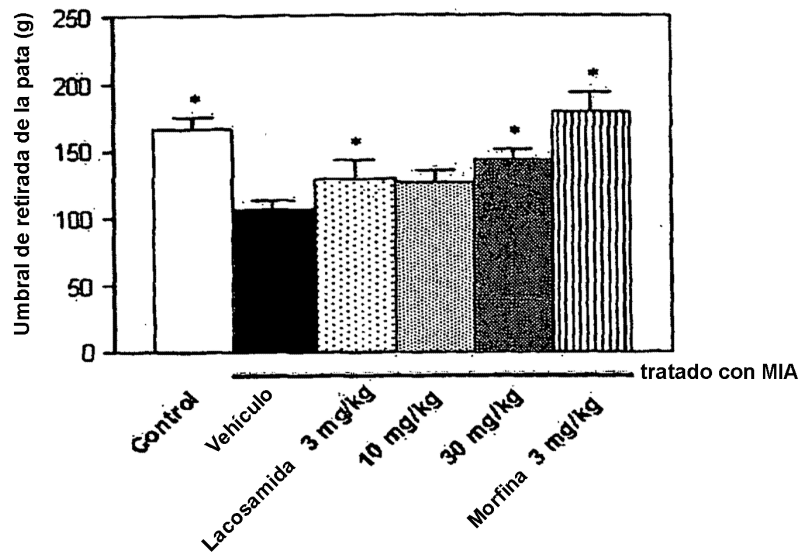


Figura 8a

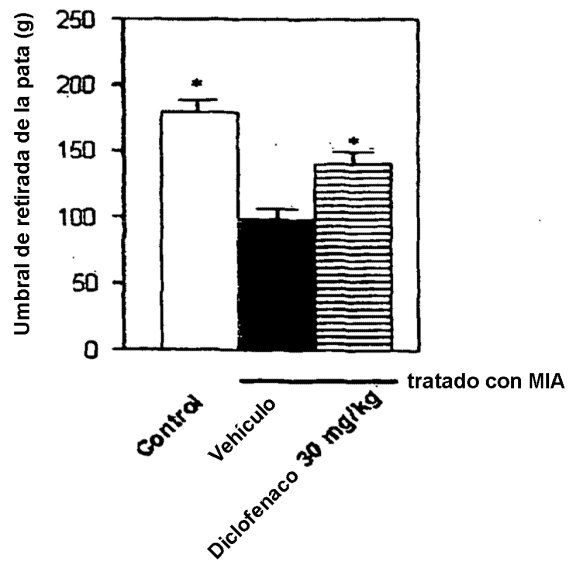


Figura 8b

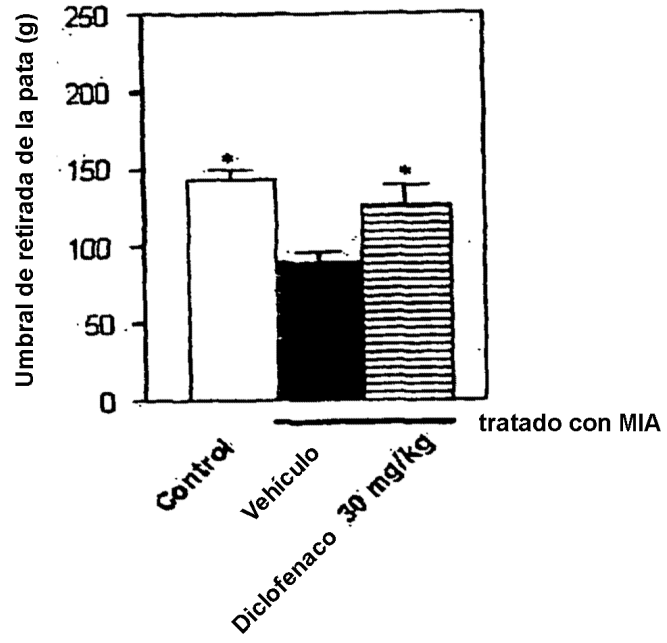


Figura 8c

