

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 211**

51 Int. Cl.:

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07726074 .3**

96 Fecha de presentación: **19.06.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2032128**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.03.2009**

54

Título: **Uso de 2-aminotetralinas sustituidas para la fabricación de un medicamento para la prevención, alivio y/o tratamiento de diversos tipos de dolor**

30

Prioridad:

22.06.2006 EP 06012815

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:

19.12.2012

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:

19.12.2012

73

Titular/es:

**UCB PHARMA GMBH (100.0%)
ALFRED-NOBEL-STRASSE 10
40789 MONHEIM, DE**

72

Inventor/es:

**BEYREUTHER, BETTINA;
SCHELLER, DIETER;
FREITAG, JOACHIM y
BIANCHINE, JOSEPH**

74

Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 393 211 T3

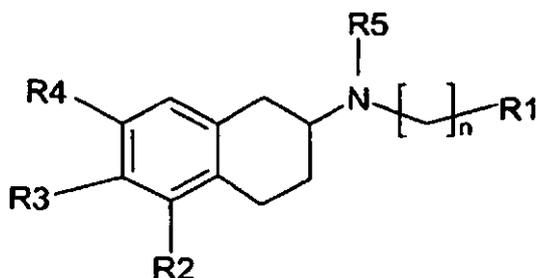
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Uso de 2-aminotetralinas sustituidas para la fabricación de un medicamento para la prevención, alivio y/o tratamiento de diversos tipos de dolor

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al uso de compuestos de la fórmula (I)



en la que R1, R2, R3, R4, R5 y n tienen los significados indicados más abajo, para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención, alivio y/o tratamiento de diversos tipos de dolor.

Antecedentes de la invención

10 El dolor es un proceso fisiológico complejo que implica un número de mecanismos sensoriales y neuronales. El dolor agudo es típicamente una señal fisiológica que indica una lesión potencial o real. El dolor crónico puede ser somatogénico (orgánico) o psicógeno. El dolor crónico está acompañado frecuentemente o es seguido de signos vegetativos tales como, por ejemplo, apatía o perturbación del sueño.

15 El dolor somatogénico puede ser de origen nocirreceptivo, inflamatorio o neuropático. El dolor nocirreceptivo está relacionado con la activación de fibras nerviosas sensibles al dolor somático o visceral, típicamente mediante lesión física o química de los tejidos. El dolor inflamatorio resulta de inflamación, por ejemplo una respuesta inflamatoria de tejidos vivos a cualquier estímulo, incluyendo lesión, infección o irritación. El dolor neuropático resulta de disfunción en el sistema nervioso. Se cree que el dolor neuropático está sostenido por mecanismos somatosensoriales aberrantes en el sistema nervioso periférico, el sistema nervioso central (SNC), o ambos.

20 La artralgia no inflamatoria es una forma particular de dolor crónico que generalmente no está asociado a una causa estructural o inflamatoria específica, y que generalmente no parece estar inducido por daño tisular e infiltración de macrófagos (que da como resultado edema), como ocurre en la respuesta clásica del sistema inmunitario.

25 Aunque se cree que la artralgia no inflamatoria resulta de sensibilización periférica y/o central, actualmente la causa no está completamente entendida. A menudo está asociada con estrés físico o mental, falta de sueño adecuado o descansado, o exposición al frío o a la humedad. También se cree que la artralgia no inflamatoria está asociada con o es desencadenada por trastornos sistémicos tales como infecciones víricas u otras infecciones. Los ejemplos de artralgia no inflamatoria incluyen dolor y espasmos de cuello y de hombros, lumbalgia, y músculos doloridos del pecho o del muslo. La artralgia no inflamatoria puede ser generalizada o localizada. La comprensión de las causas básicas y mecanismos, el animal y otros modelos para estudiar la artralgia no inflamatoria, y los regímenes de tratamiento, son todas áreas en las que existe una necesidad de mejora.

30 El síndrome de fibromialgia (FMS) y el síndrome de dolor miofascial (MPS) son afecciones médicas caracterizadas por fibromialgia y dolor miofascial respectivamente, que son dos tipos de artralgia no inflamatoria.

35 FMS es un síndrome complejo asociado con deterioro significativo de la calidad de vida, y puede dar como resultado costes financieros sustanciales. La fibromialgia es un proceso sistémico que provoca típicamente puntos de hipersensibilidad (áreas locales de hipersensibilidad en tejidos que parecen normales) en áreas particulares del cuerpo, y está asociada frecuentemente con un patrón de poco sueño y/o entorno estresante. El diagnóstico de fibromialgia se basa típicamente en una historia de dolor generalizado (*por ejemplo* bilateral, cuerpo superior e inferior, y/o la médula espinal), y la presencia de sensibilidad excesiva al dolor al aplicar presión a un número de (algunas veces definido de forma más precisa como al menos 11 de 18) sitios específicos sensibles al dolor en el músculo. FMS es típicamente un síndrome crónico que provoca dolor y rigidez en los tejidos que soportan y mueven los huesos y articulaciones.

45 El tratamiento de fibromialgia se basa convencionalmente en analgésicos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs), relajantes musculares, tranquilizantes y fármacos antidepresivos, ninguno de los cuales es universalmente eficaz. Los pacientes con fibromialgia a menudo duermen muy mal, y pueden experimentar cierto alivio tomando el antidepresivo, tal como amitriptilina, a la hora de acostarse. Véase Goldenberg DL, Burckhardt C,

Crofford L., et al., JAMA 292(19):2388-95 (2004). Un objetivo a la hora de tratar fibromialgia es disminuir el dolor e incrementar la función. La fibromialgia se ha revisado, por ejemplo, por Nampiaparampil y Shmerling, Am. J. Manag. Care, 10(11 Pt 1):794-800 (2004).

5 El síndrome de dolor miofascial (MPS) es un estado de artralgia no inflamatoria no degenerativa, crónica, asociado con espasmo o dolor en los músculos masticadores. 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 interrumpe la capacidad de los neurotransmisores para enviar y recibir mensajes entre el cerebro y el cuerpo. Áreas discretas específicas de músculo pueden ser hipersensibles cuando se aplica una presión firme con la yema de los dedos; estas áreas se denominan puntos hipersensibles o desencadenantes. (Ambos puntos son hipersensibles, pero los puntos “desencadenantes” radian adicionalmente el dolor a un sitio distante). Los síntomas de MPS 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 la mandíbula (región temporomandibular), el cuello, la espalda o las nalgas.

10
15 El dolor miofascial difiere de la fibromialgia: MPS y FMS son entidades separadas, teniendo cada una su propia patología, pero compartiendo el músculo como su ruta común de dolor. El dolor miofascial es típicamente un proceso de dolor mas localizado o regional (a lo largo del músculo y tejidos de la fascia circundantes) que está asociado a menudo 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.

20 Un estado de artralgia no inflamatoria adicional 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.

25 La artralgia no inflamatoria, tal como fibromialgia, 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). El término “alodinia” se refiere a una estimulación somatosensorial normalmente inocua que provoca sensación de dolor intenso anormal con un carácter radiante, explosivo, a menudo estímulo predominante o duración desencadenante (es decir, dolor debido a un estímulo que normalmente no provoca dolor). El término “hiperalgesia” se refiere a una estimulación lesiva que provoca sensaciones de dolor más intensas y prolongadas (es decir, una mayor respuesta a un estímulo que normalmente es doloroso).

30
35 Generalmente se emplean dos clases de fármacos para el tratamiento de diversos tipos de dolor: analgésicos no opioides, incluyendo acetaminofeno y NSAIDs, y analgésicos opioides (narcóticos). Tanto los opioides como los no opioides tienen varios efectos secundarios indeseados. Los efectos más serios de los opioides son la posibilidad de inhibición del sistema respiratorio y, tras el tratamiento a largo plazo, la posibilidad de adicción. Los NSAIDs, por otro lado, pueden inducir una variedad de complicaciones gastrointestinales, tales como úlceras y hemorragias, pero también daño renal.

40 En parte debido a tales efectos secundarios, se han propuesto terapias farmacéuticas alternativas para el tratamiento de dolor. Tales fármacos incluyen anticonvulsivos, antidepresivos, moduladores de la serotonina, inhibidores de la recaptación de norepinefrina, agonistas de dopamina, y sus combinaciones.

Por ejemplo, la patente U.S. nº 5.658.955 propone el uso de una combinación de un agonista de serotonina y un agonista de dopamina para tratar fibromialgia, entre otras afecciones. La fentermina se describe allí como un agonista de dopamina preferido.

45 La patente U.S. nº 5.872.127 propone el tratamiento de una variedad de enfermedades, incluyendo fibromialgia, a través del manejo de niveles de prolactina usando un agonista de serotonina y un agonista de dopamina.

La patente U.S. nº 6.448.258, de McCall et al., propone el tratamiento de síndrome de fibromialgia o síndrome de fatiga crónica con compuestos que se afirma que tienen actividad de receptor de dopamina, incluyendo cabergolina.

50 Las publicaciones citadas individualmente más abajo proponen cada una un método para el tratamiento de pacientes humanos afectados por fibromialgia, usando agonistas del receptor de dopamina no ergolínicos que son compuestos de tetrahydrobenzotiazol y 3(H)-indolona, ilustrativamente pramipexol y ropinirol, respectivamente.

- Publicación de Patente Internacional nº WO02/05797
- patente U.S. nº 6.277.875.
- patente U.S. nº 6.300.365.

- Holman, J. *Musculoskeletal Pain*, 12(1):69-74 (2004).

5 Pramipexol y ropinirol son agonistas no ergolínicos de la subfamilia D2 de receptores de dopamina (D2, D3, y D4), que tienen la afinidad más potente por D3. Muestran sólo una afinidad débil o ninguna afinidad por D1, por receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT) tales como 5-HT_{1A} y 5-HT₇, o por receptores alfa-adrenérgicos tales como α 2B o α 2C. Se ha demostrado que pramipexol y ropinirol reducen el dolor en estudios clínicos preliminares en pacientes con fibromialgia (Holman, *Arthritis & Rheumatism*, 52(8):2495-2505 (2005); Holman, *Arthritis & Rheumatism*, 50 (2004) Suppl. 9:S698).

10 Se sabe que estos agonistas de dopamina conducen habitualmente, normalmente al comienzo de la terapia y en función de la dosis administrada, a diversos efectos secundarios, incluyendo, por ejemplo, efectos psiquiátricos, neurológicos, vasculares y gastrointestinales. Los efectos psiquiátricos dados a conocer para pramipexol o ropinirol incluyen insomnio, alucinaciones y confusión. Los efectos neurológicos incluyen síncope de desvanecimiento, somnolencia, mareo o vértigo y discinesia. Los efectos gastrointestinales incluyen vómitos, náusea, dolor abdominal, estreñimiento y ardor de estómago.

15 Se han descrito ataques de somnolencia como un efecto secundario serio de pramipexol. Para los efectos secundarios de pramipexol, véase, por ejemplo, una discusión científica expuesta por la European Medicines Agency en <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Sifrol/059197EN6.pdf>.

La solicitud de patente internacional WO 2006/032202 describe el uso de agonistas del receptor de dopamina, y en particular 2-aminotetralinas, incluyendo rotigotina, en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, aliviando de ese modo el sufrimiento de los pacientes con la enfermedad de Parkinson y mejorando su calidad de vida.

20 La solicitud de patente europea EP 1797871 propone el tratamiento de la enfermedad de Parkinson con agonistas del receptor de dopamina, y en particular 2-aminotetralinas, incluyendo rotigotina, aliviando de ese modo el dolor de los pacientes con enfermedad de Parkinson y mejorando su calidad de vida.

25 La solicitud de patente internacional WO 2005/009425 describe el uso de 2-aminotetralinas, incluyendo rotigotina, en el tratamiento de depresión, que se puede clasificar, *entre otras*, como depresión orgánica provocada por una enfermedad cerebral subyacente o lesión tal como migraña.

La solicitud de patente internacional WO 03/092677 propone el tratamiento del Síndrome de las Piernas Inquietas (RLS) con rotigotina. Entre los síntomas de RLS, en el documento WO 03/092677 se describe el dolor.

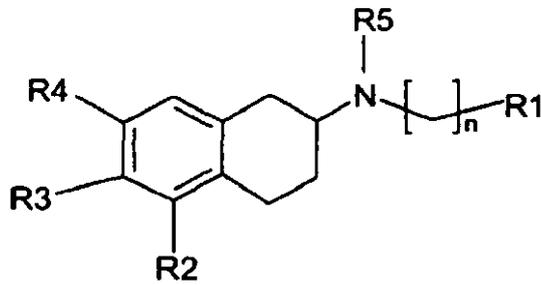
30 Existe la necesidad continuada de proporcionar tratamientos alternativos que tengan eficacia terapéutica en el tratamiento de dolor crónico y/o agudo, en particular en el tratamiento sistémico de artralgia no inflamatoria, incluyendo fibromialgia, dolor miofascial o dorsalgia, e hiperalgesia y alodinia muscular asociada.

35 Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención proporcionar medicamentos alternativos para el tratamiento de dolor crónico y/o agudo, y especialmente de artralgia no inflamatoria, en particular fibromialgia, dolor miofascial o dorsalgia. Específicamente, es un objetivo de la invención proporcionar un tratamiento, preferiblemente un tratamiento sistémico, de artralgia no inflamatoria, incluyendo fibromialgia, dolor miofascial o dorsalgia, que se caracterizan por una mayor intensidad dolorosa provocada por estímulos no nocirreceptivos (hiperalgesia) y/o por una mayor intensidad dolorosa provocada por estímulos normalmente no nocirreceptivos (alodinia) en ausencia de una causa fisiológica tal como edema inflamatorio.

40 Ahora se ha encontrado sorprendentemente que la rotigotina, representativa de los compuestos de Fórmula (I) más abajo, tiene potencia analgésica y se puede usar para tratar (incluyendo para prevenir y/o aliviar) diversos tipos de dolor. Los compuestos de la presente invención son capaces en particular de reducir el comportamiento antinocirreceptivo en pacientes que sufren de, o en anticipación de, artralgia no inflamatoria tal como dorsalgia, fibromialgia, dolor miofascial, y en particular de reducir la hiperalgesia muscular o alodinia muscular asociada.

Sumario de la invención

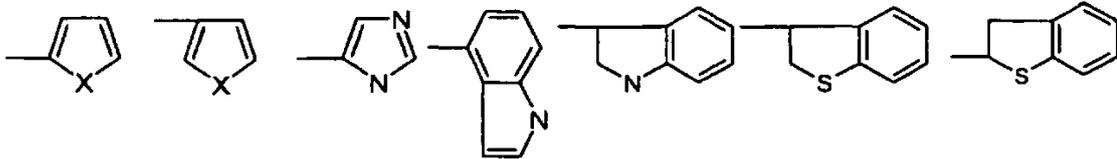
En un aspecto, la presente invención implica 2-aminotetralinas sustituidas según la Fórmula (I)



en la que

n es un número de 1 a 5;

R1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, 3-piridilo, 4-piridilo, fenilo opcionalmente sustituido,



5

en las que X es S, O o NH;

R2 es un grupo -OA; y R3 y R4 son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo -OA; en el que A es hidrógeno, alquilo, en particular alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo, en particular cicloalquilo de C₃₋₁₀, arilo, en particular fenilo opcionalmente sustituido, alcoxilquilo, en particular alcoxi-alquilo de C₁₋₆, más particularmente alcoxi-alquilo de C₁₋₃, por ejemplo alcoximetilo, -C(=S)R6, -C(=S)OR6, -C(=S)NR6R7, por ejemplo -C(=S)NHR6 o -C(=S)NH₂, -S(O)₂R6, -S(O)₂OR6, -P(O₂H)R6, -P(O₂H)OR6, -CHR6OC(O)R7, -alquil C₁₋₃-OC(O)R6, en particular -CH₂-OC(O)R6, -C(OR6)R7R8, -CH(OR6)R7, -C(O)R6, -C(O)NR6R7, por ejemplo -C(O)NHR6 o C(O)NH₂, o -C(O)OR6, en los que R6, R7 y R8 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, en particular alquilo de C₁₋₂₀ y más particularmente alquilo de C₁₋₂ y por ejemplo alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo, en particular cicloalquilo de C₃₋₁₀ y más particularmente cicloalquilo de C₄₋₈ y por ejemplo cicloalquilo de C₄₋₆, o arilo, en particular fenilo opcionalmente sustituido, y en el que los sustituyentes alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno; R5 es un alquilo de C₁₋₃;

10

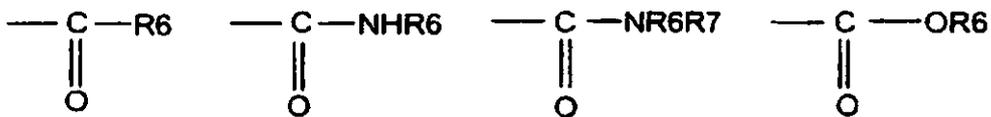
15

en el que los compuestos de Fórmula (I) pueden ser enantiómeros puros (R o S), o cualquier mezcla de los mismos, incluyendo racematos, o sales farmacéuticamente aceptables, o metabolitos de los mismos. Los compuestos se usan para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención, alivio y/o tratamiento de dolor crónico y/o agudo, preferiblemente artralgia, más preferiblemente artralgia no inflamatoria, tal como dorsalgia, fibromialgia, y dolor miofascial, y en particular para reducir la hiperalgesia muscular o alodinia muscular asociada. Lo más preferiblemente, los compuestos de Fórmula (I) se usan para preparar un medicamento para el tratamiento de fibromialgia.

20

Los compuestos que son particularmente adecuados incluyen las 2-aminotetralinas sustituidas según la Fórmula (I), en las que R2 es un grupo -OA, y R3 y R4 son independientemente hidrógeno o un grupo -OA, siendo particularmente preferido para A que sea un hidrógeno o un grupo

25



en los que R6 y R7 son, cada uno independientemente, alquilo de C₁₋₂₀, en particular alquilo de C₁₋₁₂, más particularmente alquilo de C₁₋₆, fenilo o metoxifenilo. Por ejemplo, R2 puede ser -OH ó -OC(O)CH₃.

30

En otra realización preferida de la presente invención, R3 es hidrógeno.

En otra realización preferida de la presente invención, R4 es hidrógeno.

En otra realización preferida de la presente invención, R3 y R4 son cada uno hidrógeno.

En otra realización preferida de la presente invención, n es 1, 2 ó 3, preferiblemente n = 2 ó 3, por ejemplo 2.

En otra realización preferida de la presente invención, R3 y R4 son hidrógeno; R2 es -OH o -OC(O)CH₃, y n es 2.
R1 se selecciona preferiblemente del grupo



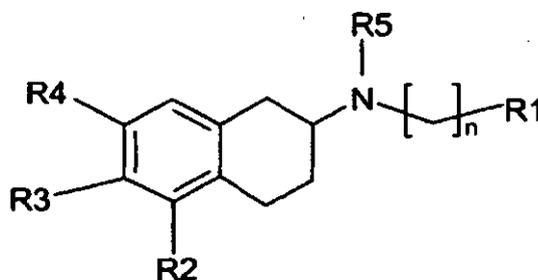
en el que X se selecciona de S, O y NH, y en el que X es especialmente de forma preferida un átomo de azufre.

5 En una realización preferida, R1 es 2-tienilo.

En otra realización preferida de la invención, R5 es alquilo de C₁₋₃, por ejemplo alquilo de C₃, en particular n-propilo.

En otra realización preferida de la invención, R1 es 2-tienilo, R3 y R4 son ambos hidrógeno, R5 es alquilo de C₃ y n = 2.

En una realización, un uso de la invención comprende la administración de un compuesto de Fórmula (I)

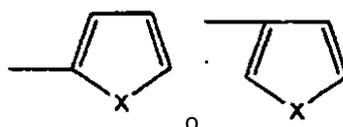


10

o un enantiómero, mezcla de enantiómeros, sal farmacéuticamente aceptable, o metabolito del mismo, en la que:

n es un número de 1 a 3;

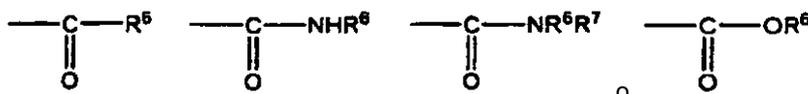
R1 es



15

en las que X es O, S o NH;

R2 es un grupo -OA, y R3 y R4 son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo -OA, en el que A es hidrógeno o un grupo



20

en los que R6 y R7 son cada uno independientemente alquilo de C₁₋₂₀ (en particular alquilo de C₁₋₁₂, más particularmente alquilo de C₁₋₆), un grupo fenilo o metoxifenilo; y R5 es alquilo de C₁₋₃.

En una realización particular, n es 2; R1 es 2-tienilo; R2 es hidroxilo, R3 y R4 son cada uno hidrógeno, y R5 es n-propilo. El compuesto de Fórmula (I) en este caso es 5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftol o un enantiómero, mezcla de enantiómeros, sales farmacéuticamente aceptables, o metabolito del mismo.

25

Los compuestos de Fórmula (I), cuando son óptimamente activos como en el caso de 5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftol], pueden estar presentes como mezclas de enantiómeros, por ejemplo racematos, o como enantiómeros (R) o (S) puros. La expresión "enantiómero puro" significa aquí que al menos alrededor de 90% en moles del compuesto en cuestión está presente en forma de un enantiómero, por ejemplo en la forma (S), mientras que la proporción del otro enantiómero respectivo, por ejemplo la forma (R), es correspondientemente baja.

La rotigotina (SPM962) es el (S)-(-)-enantiómero de 5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftol. La rotigotina usada según la presente invención es típicamente el (S)-(-)-enantiómero puro, el (R)-(+)-enantiómero correspondiente está presente típicamente en una proporción menor que alrededor de 10% en moles, más particularmente menor que alrededor de 2% en moles, por ejemplo menor que alrededor de 1% en moles, de la cantidad total de 5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftol en la composición farmacéutica.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden estar presentes como bases libres y/o en forma de sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo rotigotina en forma de hidrocloreto de rotigotina. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición no tóxicas de un compuesto de Fórmula (I) con ácidos orgánicos o inorgánicos. Los ejemplos de ácidos inorgánicos incluyen HCl.

Las expresiones “alquilo de C₁₋₂₀”, “alquilo de C₁₋₁₂”, “alquilo de C₁₋₆” y “alquilo de C₁₋₃”, como se usan aquí, significan, independientemente entre sí, grupos alquilo ramificados o no ramificados con un número total de átomos de carbono en el intervalo correspondiente. Un grupo “alquilo de C₁₋₂₀” tiene, por ejemplo, 1 a 20 átomos de carbono (siempre que aparezca aquí, un intervalo numérico tal como “1 a 20” se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, “1 a 20 átomos de carbono” significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 20 átomos de carbono). Los grupos alquilo pueden estar sustituidos opcionalmente, por ejemplo, con halógeno. En una realización preferida particular, los grupos alquilo no están sustituidos.

El término “cicloalquilo”, cuando se usa sólo o en combinación, es un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 18 átomos de carbono anulares, y hasta un total de 25 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo pueden ser monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos, o policíclicos, y los anillos pueden estar condensados. El cicloalquilo puede estar parcial o completamente saturado. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclohexenilo, ciclooctenilo, cicloheptenilo, decalinilo, hidroindanilo, indanilo, fenchilo, pinenilo, adamantilo, y similar. Cicloalquilo incluye las formas cis o trans. Los grupos cicloalquilo pueden estar no sustituidos, o pueden estar mono- o polisustituidos con grupos extractores de electrones y/o dadores de electrones como se describe más abajo. Además, tales sustituyentes, si están presentes, pueden estar en las posiciones endo o exo en sistemas bicíclicos en puente. Los cicloalquilo ilustrativos según esta invención incluyen aquellos con 3 a 10 átomos de carbono anulares, se prefieren particularmente anillos con 4 a 8 átomos de carbono anulares, incluso se prefieren más particularmente anillos con 4 a 6 átomos de carbono anulares.

El término “alcoxi” significa aquí alcoxi inferior que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, especialmente 1 a 3 átomos de carbono, y puede ser de cadena lineal o ramificado. Estos grupos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentoxi, hexoxi y similar.

El término “arilo”, cuando se usa sólo o en combinación, se refiere a un grupo aromático que contiene de 6 a 18 átomos de carbono anulares, y hasta un total de 25 átomos de carbono, e incluye los aromáticos polinucleares. Los grupos arilo pueden ser monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o policíclicos, y pueden comprender anillos condensados. Los grupos aromáticos polinucleares engloban aquí sistemas anulares aromáticos condensados bicíclicos y tricíclicos que contienen de 10 a 18 átomos de carbono anulares y hasta un total de 25 átomos de carbono. Los grupos arilo incluyen fenilo, y grupos aromáticos polinucleares tales como naftilo, antraceno, fenantreno, azuleno y similares, y también incluyen grupos tales como ferroceno. Los grupos arilo pueden estar no sustituidos, o pueden estar mono- o polisustituidos con grupos extractores de electrones y/o dadores de electrones como se describe más abajo. En una realización, un grupo arilo es un grupo fenilo no sustituido, o mono- o polisustituido. En una realización preferida, el grupo arilo es un grupo fenilo.

La expresión “extractor de electrones” y “dador de electrones” se refiere a la capacidad de un sustituyente para extraer o donar electrones, respectivamente, con relación a la de hidrógeno si un átomo de carbono ocupase la misma posición en la molécula. Estos términos son bien entendidos por un experto en la técnica, y se explican en *Advanced Organic Chemistry*, New York John Wiley and Sons, (1985), en p.16-18, cuya descripción se incorpora aquí como referencia. Los grupos extractores de electrones incluyen halo (incluyendo bromo, fluro, cloro, yodo), nitro, carboxi, alqueno inferior, alquino inferior, formilo, carboxiamido, arilo, amonio cuaternario, haloalquilo (tal como trifluorometilo), arilalcanoilo inferior, carbalcoxi, y similar. Los grupos dadores de electrones incluyen hidroxi, alcoxi inferior (incluyendo metoxi, etoxi, y similar), alquilo inferior (incluyendo metilo, etilo, y similar), amino, alquilamino inferior, di(alquilo inferior)amino, ariloxi (tal como fenoxi), mercapto, alquiltio inferior, alquilmercapto inferior, disulfuro (alquilditio inferior), y similar. Un experto normal en la técnica apreciará que algunos de los sustituyentes mencionados anteriormente se pueden considerar dadores de electrones o extractores de electrones bajo diferentes condiciones químicas. Además, la presente invención contempla cualquier combinación de sustituyentes seleccionados de los grupos identificados anteriormente.

Los sustituyentes dadores de electrones y/o los sustituyentes extractores de electrones ilustrativos son halo, nitro, alcanoilo, formilo, arilalcanoilo, ariloilo, carboxilo, carbalcoxi, carboxamido, ciano, sulfonilo, sulfóxido, heterocíclico, guanidina, amonio cuaternario, alqueno inferior, alquino inferior, sales de sulfonio, hidroxi, alcoxi inferior, alquilo inferior, amino, alquilamino inferior, di(alquilo inferior)amino, aminoalquilo inferior, mercapto, mercaptoalquilo, alquiltio, y alquilditio. El término “sulfuro” engloba mercapto, mercaptoalquilo y alquiltio, mientras que el término

disulfuro engloba alquilditio. Los ejemplos particulares de grupos dadores de electrones y/o extractores de electrones son halo y alcoxi inferior, tal como fluoro o metoxi.

5 En una realización adicional, el compuesto administrado es un metabolito de un compuesto de Fórmula (I), por ejemplo un compuesto tal en el que R1 es 2-tienilo, R3 y R4 son cada uno hidrógeno, R5 es alquilo de C₃, n es 2, y R2 es -OA, en el que A es un resto químico como se define anteriormente, más particularmente en el que el compuesto activo es rotigotina. Un ejemplo de tal metabolito de rotigotina es (S)-2-N-propilamino-5-hidroxitetralina, como se explica, por ejemplo, en la publicación de patente internacional nº WO 2005/058296, incorporada aquí como referencia.

10 Los compuestos de 2-aminotetralina sustituidos, útiles aquí, tales como rotigotina, se pueden preparar de manera convencional, por ejemplo como se describe en la patente europea nº EP 0168505, incorporada aquí como referencia.

Las propiedades analgésicas de los compuestos según la Fórmula (I), tal como rotigotina y similar, se pueden demostrar, por ejemplo, en los dos modelos de animales validados siguientes.

Modelo de dolor por formalina:

15 El ensayo de formalina de ratón es un modelo de dolor sostenido inducido químicamente, con cambios bifásicos de comportamiento nocirreceptivo. En ratones, el ensayo mide la duración de la lamedura de la pata trasera tras la inyección subplantar de formalina. La formalina produce una respuesta de dolor bifásica característica. La fase temprana refleja el dolor agudo, y la fase tardía refleja el dolor crónico en el que la plasticidad espinal/supraespinal de la nocirrecepción es considerada como base molecular. Estas características han dado como resultado que el
20 ensayo de formalina sea aceptado como un modelo válido de dolor clínico persistente como dolor neuropático, nocirreceptivo e inflamatorio (véase, por ejemplo, Hunskaar, S., et al., J. Neuroscience Meth 14:69-76, (1985)).

Modelo del factor alfa de necrosis tumoral (TNF) de hiperalgesia mecánica muscular:

La inyección intramuscular del factor alfa de necrosis tumoral (TNF) se usa como un modelo de hiperalgesia mecánica muscular, que se produce en la fibromialgia, dolor miofascial o dorsalgia de los seres humanos.

25 La inyección intramuscular de TNF induce hiperalgesia muscular mecánica en ratas. Esto se cuantifica midiendo el umbral de retirada a la presión muscular y la fuerza de agarre. Los umbrales de retirada mecánica a la presión muscular se miden con un analgesímetro que ejerce presión sobre el músculo gastrocnemio, previamente inyectado con TNF. La fuerza de agarre de la extremidad anterior se mide con un medidor de fuerza de agarre digital tras la inyección de TNF en los músculos bíceps de los brazos. Las inyecciones de TNF no conducen a daño morfológico del músculo (Schafers et al., Pain 104(3):579-588, (2003)).
30

El dolor en la palpación de músculos sin anomalías morfológicas es típico para fibromialgia, dolor miofascial o dorsalgia en seres humanos (Pongratz DE, et al., Z. Rheumatol 57 Supl. 2:47-51, (1998)). De este modo, el modelo de inyección intramuscular de TNF se usa como un modelo de dolor muscular relacionado con fibromialgia, dolor miofascial o dorsalgia. En este modelo, la acción antinocirreceptiva de un compuesto de ensayo se puede
35 determinar mediante comparación con un fármaco de control, por ejemplo un analgésico no opioide tal como, por ejemplo, metamizol o un anticónculsionante tal como pregabalina o gabapentina.

Sorprendentemente, los compuestos a usar según esta descripción (los compuestos de Fórmula (I)), tales como rotigotina y similares, muestran que tienen propiedades analgésicas, haciéndolos adecuados para la administración a un sujeto para el tratamiento (incluyendo prevención y/o alivio) de dolor crónico y/o agudo, en particular artralgia no inflamatoria tal como dorsalgia, fibromialgia, y dolor miofascial, y en particular para la reducción de la hiperalgesia muscular o alodinia muscular asociada. En particular, los compuestos según la Fórmula (I), más particularmente rotigotina, se usan para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención, alivio y/o tratamiento de fibromialgia.
40

Los ejemplos de tipos de dolor que se pueden tratar mediante los compuestos de la presente descripción son estados crónicos tales como artralgia, incluyendo dorsalgia, fibromialgia, dolor miofascial, dolor durante la menstruación, dolor durante osteoartritis, dolor durante artritis reumatoide, dolor durante inflamación gastrointestinal, dolor durante inflamación del músculo cardíaco, dolor durante esclerosis múltiple, dolor durante neuritis, dolor durante SIDA, dolor durante quimioterapia, dolor tumoral, cefalea, CPS (síndrome de dolor crónico), dolor central, dolor neuropático tal como neuralgia trigeminal, herpes zóster, dolor en el muñón, dolor de la extremidad fantasma, trastorno articular temporomandibular, lesión nerviosa, neuralgia postherpética, dolor neuropático encontrado como consecuencia de lesiones, infecciones por amputación, trastornos metabólicos, dolor neuropático asociado con diabetes, pseudestesia, hipotiroidismo, uremia, avitaminosis o alcoholismo; y dolor agudo tal como dolor tras lesiones, dolor postoperatorio, dolor durante gota aguda, o dolor durante operaciones, tal como cirugía de la mandíbula.
45
50

55 En una realización particular, un compuesto de Fórmula (I), por ejemplo rotigotina, se administra para el tratamiento de artralgia no inflamatoria tal como dorsalgia, fibromialgia (por ejemplo, en FMS), y dolor miofascial (por ejemplo en

MPS), y en particular para reducir hiperalgesia muscular o alodinia muscular asociada con tales condiciones. En una realización más particular, la condición a tratar es fibromialgia.

En otra realización, un compuesto de Fórmula (I), por ejemplo rotigotina, se administra para el tratamiento de dolor neuropático.

5 Excepto que el contexto exija otra cosa, el término “tratar”, “tratando” o “tratamiento” incluye aquí el uso preventivo o profiláctico de un agente, por ejemplo un compuesto de Fórmula (I), en un sujeto con riesgo de, o que tiene un pronóstico que incluye, dolor, o que tiene una condición o síndrome tal como FMS o MPS caracterizado por dolor recurrente, así como el uso de tal agente en un sujeto que ya experimenta dolor, como una terapia para aliviar, aminorar, reducir la intensidad de o eliminar tal dolor o una causa subyacente del mismo. El estándar de cuidados en el tratamiento de dolor crónico es administrar un agente analgésico anticipándose a la reaparición del dolor, en oposición a permitir que el dolor reaparezca antes de dar un tratamiento adicional. Véase, por ejemplo Grahame-Smith & Aronson, eds., Oxford Textbook of Clinical Pharmacology and Drug Therapy, segunda edición, Oxford University Press (1992), p. 460.

15 El término “sujeto” se refiere a un animal de sangre caliente, generalmente un mamífero, tal como, por ejemplo, un gato, perro, caballo, vaca, cerdo, ratón, rata o primate, incluyendo ser humano. En una realización, el sujeto es un ser humano, por ejemplo un paciente que tiene o está en riesgo de tener una condición dolorosa tal como fibromialgia, dolor miofascial o dorsalgia.

La expresión “dolor central” se refiere a dolor asociado con una lesión del sistema nervioso central.

20 En una realización, el compuesto, por ejemplo rotigotina, se administra a un sujeto que sufre dolor, por ejemplo uno de los tipos de dolor mencionados anteriormente, tal como fibromialgia, dolor miofascial o dorsalgia, en una cantidad eficaz analgésica. La expresión “cantidad eficaz”, como se usa aquí, significa una cantidad de un compuesto eficaz para dar como resultado una mejora clínicamente determinable en, o la supresión de, los síntomas asociados con una condición médica. Una mejora en tales síntomas puede incluir, en el caso de síntomas de dolor, reducción en intensidad, reducción en frecuencia, o cese completo de dolor durante un período de tiempo sostenido. Una cantidad eficaz analgésica para tal sujeto es equivalente a una cantidad terapéuticamente eficaz como se describe aquí.

25 Hay muchos métodos de aplicación disponibles para administrar 2-aminotetralinas sustituidas de Fórmula (I), en particular rotigotina, que la persona experta en la técnica puede seleccionar y adaptar dependiendo de la necesidad, condición y edad del sujeto, la dosis requerida y el intervalo de aplicación deseado. Un modo no limitante de administración es el parenteral, transdérmico o mucosal.

30 En una realización particular, la vía para administrar un 2-aminotetralina sustituida de Fórmula (I), por ejemplo rotigotina, es la administración transdérmica. La forma y la composición farmacéutica en la que el compuesto se administra se adapta para la vía de administración, y, en el caso de administración transdérmica, una composición adecuada puede ser, por ejemplo, un ungüento, un gel, una crema, una pasta, una pulverización, una película, un emplastro, un parche, una cataplasma, o un dispositivo iontoforético.

35 De forma ilustrativa, una 2-aminotetralina sustituida de Fórmula (I), por ejemplo rotigotina, se puede administrar mediante aplicación a una piel del paciente de un parche o emplastro que tiene la sustancia activa presente en una matriz polimérica adhesiva, por ejemplo un polisiloxano autoadhesivo. Los ejemplos de formulaciones transdérmicas adecuadas se pueden encontrar en los documentos WO 99/49852, WO 02/ 89777 y WO 02/89778. Para los fines de esta invención, estos documentos se incorporan como referencia. Tal forma de administración permite que se establezca un nivel plasmático sustancialmente constante, y por lo tanto una estimulación dopaminérgica constante durante todo el intervalo de aplicación (documento WO 02/89778, Metman, Clinical. Neuropharmacol. 24:163, (2001)). Además, el suministro constante mediante administración transdérmica puede dar como resultado una obtención rápida de una dosis deseada, particularmente en comparación con la administración pulsátil de un compuesto.

45 Si, por otro lado, se desea la administración en forma de un depósito subcutáneo o intramuscular, una 2-aminotetralina sustituida de Fórmula (I), por ejemplo rotigotina, se puede suspender, por ejemplo como cristales salinos, tal como hidrocloreuro de rotigotina cristalino, en un medio anhidro hidrófobo, y se puede inyectar, tal como se describe en el documento WO 02/15903, incorporado aquí como referencia, o también se puede administrar en forma de microcápsulas, micropartículas o implantes a base de polímeros biodegradables, tal como se describe, por ejemplo, en el documento WO 02/38646, incorporado aquí como referencia.

Otras formas de dosificación adecuadas para administrar una 2-aminotetralina sustituida de Fórmula (I), por ejemplo rotigotina, son las formulaciones transmucosales, por ejemplo pulverizaciones sublinguales, formulaciones rectales o aerosoles para la administración pulmonar.

55 Las dosis adecuadas de 2-aminotetralinas sustituidas de Fórmula (I), en particular rotigotina, son típicamente alrededor de 0,05 a alrededor de 50 mg/día, por ejemplo alrededor de 0,1 a alrededor de 40 mg/día o alrededor de 0,2 a alrededor de 20 mg/día, preferiblemente alrededor de 4 a alrededor de 20 mg/día. Opcionalmente, se pueden

administrar dosis cada vez mayores, es decir, el tratamiento puede empezar opcionalmente con dosis bajas, las cuales se incrementan progresivamente hasta que se alcanza la dosis de mantenimiento.

5 Está claro para la persona experta en la técnica que el intervalo de dosificación puede variar dependiendo de la cantidad aplicada, el modo de aplicación y el requisito diario del paciente o sujeto. De este modo, se puede diseñar una forma de aplicación transdérmica, por ejemplo, para la administración una vez al día, una vez cada tres días o una vez cada siete días, mientras que un depósito subcutáneo o intramuscular puede hacer posible administrar inyecciones, por ejemplo, en ciclos de una vez a la semana, dos veces a la semana o mensualmente.

10 La expresión "sistema terapéutico transdérmico", o su abreviatura "TTS", como se usa aquí, se refiere a una composición farmacéutica, en forma de una a una pluralidad de formulaciones de parches o emplastos, que contiene un agente activo, por ejemplo un compuesto de Fórmula (I) tal como rotigotina, y que, cuando se aplica a la piel de un sujeto, suministra al menos una porción del agente activo en y a través de la piel, donde el agente activo accede al sistema circulatorio del sujeto. Un TTS útil aquí se puede preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo como se describe en las publicaciones enunciadas individualmente más abajo e incorporadas aquí como referencia: publicación de solicitud de patente U.S. n° 6.562.363 de Mantelle et al., publicación de solicitud de patente U.S. n° 6.884.434 de Muller y Peck., publicación de solicitud de patente U.S. n° 2003/0026830 de Lauterbach et al., publicación de solicitud de patente U.S. n° 2003/0027793 de Lauterbach et al., publicación de solicitud de patente U.S. n° 2004/0081683 de Schacht et al., publicación de solicitud de patente U.S. n° 2005/0019385 de Houze., publicación de solicitud de patente U.S. n° 2005/0079206 de Schacht et al., publicación de solicitud de patente U.S. n° 2006/0216336 de Wolff.

20 Un TTS útil aquí es ilustrativamente de un tipo de depósito o de matriz que comprende una o más capas. Típicamente, el TTS tiene en un lado una capa de soporte y, en el lado opuesto, una capa de forro que se puede retirar para exponer una superficie o capa adhesiva que, en el uso, entra en contacto con la superficie de la piel. El agente activo se puede distribuir, por ejemplo como una disolución o dispersión, en una matriz formada por la capa adhesiva, o puede estar presente en una capa de depósito separada. La siguiente descripción de un TTS de tipo matriz ilustrativo se refiere específicamente a rotigotina como agente activo, pero se entenderá que, si se desea, se puede sustituir por un compuesto diferente de Fórmula (I) o un enantiómero, mezcla de enantiómeros, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco o metabolito del mismo. Tal TTS puede consistir en uno a una pluralidad de parches de composición similar.

En una realización de la invención, un TTS de tipo matriz para administrar rotigotina comprende tres capas:

30 (1) una hoja o capa de soporte flexible, por ejemplo que comprende un papel metálico aluminizado de poliéster, con silicona sobre su lado interno, y revestido con una capa de pigmento o película de poliéster transparente sobre su lado externo;

35 (2) una capa matriz que es típicamente autoadhesiva y contiene rotigotina distribuida en ella; una capa matriz adecuada comprende un componente adhesivo, por ejemplo, que comprende uno o más adhesivos de silicona, y opcionalmente un componente compatibilizante, por ejemplo, que comprende un polímero tal como povidona, un copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo o un copolímero de etileno/acetato de vinilo, que proporciona una mayor concentración, homogeneidad y/o estabilidad de la dispersión del agente activo en la capa matriz y/o una mejor cohesión de la capa matriz; y

40 (3) una capa de forro retirable, que comprende, por ejemplo, una película de poliéster revestida de fluoropolímero.

Las capas de soporte y de forro deberían ser inertes a los componentes de la capa matriz.

45 La rotigotina puede estar presente en forma de base libre o de sal (por ejemplo, sal de hidrocloreto), o ambas, pero cuando la matriz adhesiva está basada en silicona, como en el presente ejemplo ilustrativo, se encontrará preferible usar rotigotina que está sustancialmente toda, por ejemplo al menos alrededor de 95% en moles, al menos alrededor de 98% en moles, o al menos alrededor de 99% en moles, en forma de base libre.

50 La capa matriz puede tener cualquier grosor adecuado, pero típicamente es relativamente delgada, teniendo un peso total de alrededor de 1 a alrededor de 100 g/m², por ejemplo alrededor de 20 a alrededor de 80 g/m², o alrededor de 40 a alrededor de 60 g/m². La rotigotina está presente en la capa matriz a una concentración ilustrativamente de alrededor de 5% a alrededor de 25%, por ejemplo alrededor de 6% a alrededor de 20%, alrededor de 7% a alrededor de 15% o alrededor de 8% a alrededor de 10% en peso. En una realización preferida, una capa matriz que tiene un peso total de alrededor de 50 g/m² (es decir, alrededor de 5 mg/cm²) contiene base libre de rotigotina a una concentración de alrededor de 9% en peso.

55 Ilustrativamente, la rotigotina está presente en el TTS en una cantidad de alrededor de 0,05 a alrededor de 2,5 mg/m², por ejemplo alrededor de 0,1 a alrededor de 2 mg/cm², alrededor de 0,2 a alrededor de 1,5 mg/cm², alrededor de 0,3 a alrededor de 1 mg/cm², o alrededor de 0,4 a alrededor de 0,5 mg/cm². En una realización preferida, la base libre de rotigotina está presente en una cantidad de alrededor de 0,45 mg/cm².

5 Será evidente que la dosis de rotigotina presente en un TTS se puede ajustar modificando uno cualquiera o más del peso de la matriz, la concentración de rotigotina en la matriz y/o el área superficial del TTS. "Área superficial" se refiere aquí al área total de uno a una pluralidad de parches aplicados al mismo tiempo a la piel de un sujeto, más específicamente al área de la matriz adhesiva en contacto con la piel. En una realización, se proporciona una serie de parches que tienen una composición de matriz, peso y concentración de rotigotina sustancialmente similares, pero que difieren en el área superficial, para proporcionar un intervalo de dosis de rotigotina.

10 Típicamente, un TTS útil aquí contiene un total de alrededor de 4 a alrededor de 20 mg de base libre de rotigotina. De forma ilustrativa, un TTS que tiene un área superficial de alrededor de 10 cm² contiene alrededor de 4,5 mg de base libre de rotigotina; un TTS que tiene un área superficial de alrededor de 20 cm² contiene alrededor de 9 mg de base libre de rotigotina; un TTS que tiene un área superficial de alrededor de 30 cm² contiene alrededor de 13,5 mg de base libre de rotigotina; y un TTS que tiene un área superficial de alrededor de 40 cm² contiene alrededor de 18 mg de base libre de rotigotina.

15 En una matriz adhesiva a base de silicona, la base libre de rotigotina puede estar presente en disolución hasta el límite de su solubilidad en la matriz, pero también está presente típicamente en micropartículas discretas distribuidas a lo largo de la matriz. Estas micropartículas pueden ser de cualquier tamaño adecuado, pero generalmente es deseable que sean suficientemente pequeñas para proporcionar una capa matriz sustancialmente transparente, en lugar de translúcida o lechosa. También es generalmente deseable que las micropartículas comprendan base libre de rotigotina en una forma amorfa, para evitar problemas que pueden surgir debido al crecimiento de cristales. El uso de un agente compatibilizante, tal como povidona, puede proporcionar una estabilidad física mejorada de la capa matriz, por ejemplo inhibiendo la cristalización de rotigotina. Sin estar atados por la teoría, se cree que en un TTS que tiene povidona en la capa matriz, las micropartículas comprenden un complejo amorfo estable de povidona/base libre de rotigotina, y actúan como microdepósitos de rotigotina en la matriz. En una realización preferida de la invención, la povidona está presente en la capa matriz en una concentración de alrededor de 1,5% a alrededor de 5% en peso.

25 En la capa matriz se pueden usar uno o más adhesivos de silicona. Se prefieren los adhesivos de silicona resistentes a aminas. Los adhesivos de silicona adecuados incluyen, sin limitación, adhesivos de silicona muy pegajosos tales como BIO-PSA® Q7-4301 de Dow Corning, y adhesivos de silicona de pegajosidad media, tales como BIO-PSA® Q7-4201 de Dow Corning. En una realización, tanto el adhesivo de silicona de muy pegajoso como de pegajosidad media están presentes, por ejemplo, en una relación en peso de alrededor de 40:60 a alrededor de 60:40, ilustrativamente alrededor de 50:50.

30 Opcionalmente están presentes en la capa matriz otros ingredientes, incluyendo por ejemplo uno o más antioxidantes y/o conservantes antimicrobianos.

Una realización preferida de la invención se refiere a un parche de rotigotina de 10 cm² que comprende una capa matriz que tiene la siguiente composición:

35 Base libre de rotigotina 4,50 mg, povidona 1,00 mg, BIO-PSA® Q7-4301 22,24 mg, BIO-PSA® Q7-4201 22,23 mg, palmitato de ascorbilo 0,01 mg, DL- α -tocoferol 0,025 mg, metabisulfito de sodio 0,00045 mg.

La aplicación de uno de tales parches proporciona una dosis aplicada de 4,5 mg. La aplicación de dos, tres o cuatro de tales parches proporciona una dosis aplicada de 9, 13,5 o 19 mg, respectivamente.

40 Otra realización preferida de la invención se refiere a un parche de rotigotina de 20 cm² que comprende una capa matriz que tiene la siguiente composición:

Base libre de rotigotina 9,00 mg, povidona 2,00 mg, BIO-PSA® Q7-4301 44,47 mg, BIO-PSA® Q7-4201 44,4 mg, palmitato de ascorbilo 0,02 mg, DL- α -tocoferol 0,05 mg, metabisulfito de sodio 0,0009 mg.

La aplicación de uno de tales parches proporciona una dosis aplicada de 9 mg. La aplicación de dos de tales parches proporciona una dosis aplicada de 18 mg.

45 Otra realización preferida de la invención se refiere a un parche de rotigotina de 30 cm² que comprende una capa matriz que tiene la siguiente composición:

Base libre de rotigotina 13,50 mg, povidona 3,00 mg, BIO-PSA® Q7-4301 66,71 mg, BIO-PSA® Q7-4201 66,70 mg, palmitato de ascorbilo 0,03 mg, DL- α -tocoferol 0,075 mg, metabisulfito de sodio 0,00135 mg.

La aplicación de uno de tales parches proporciona una dosis aplicada de 13,5 mg.

50 En cada caso, una película adecuada para la capa de soporte es Scotchpak® 1109.

Un TTS como se describe anteriormente es adecuado para la liberación de rotigotina durante un período de alrededor de 24 horas, pero se pueden usar TTSs con períodos de liberación más prolongados o más cortos. Un TTS que tiene un período de liberación de 24 horas como se describe anteriormente es adecuado para la

administración de una dosis aplicada diariamente de rotigotina de alrededor de 0,9 a alrededor de 27 mg, más preferiblemente alrededor de 4 a alrededor de 20 mg. Una "dosis aplicada" es aquí la cantidad de rotigotina presente en un TTS (ya sea que conste de uno o una pluralidad de parches) administrada a un sujeto en un día. Como es generalmente el caso con los sistemas transdérmicos, no todo el agente activo es liberado desde el TTS y suministrado al sujeto. De forma ilustrativa, si la dosis realmente recibida por el sujeto es alrededor del 44% de la dosis aplicada, una dosis aplicada de 4,5 mg, 9 mg, 13,5 mg o 18 mg es equivalente respectivamente a una dosis recibida de 2 mg, 4 mg, 6 mg u 8 mg.

En diversas realizaciones, un TTS aplicado a la piel del sujeto se puede retirar después del período de liberación, y se puede aplicar un TTS adicional a un intervalo de administración adecuado, por ejemplo alrededor de dos veces al día a alrededor de una vez al mes, o alrededor de una vez al día a alrededor de una vez a la semana. Lo más típicamente, el TTS se sustituye en un intervalo de alrededor de 24 a alrededor de 48 horas.

No es necesario que el TTS se aplique a un área del cuerpo del sujeto en la que se produce la sensación de dolor. Cualquier superficie de la piel generalmente adecuada para la administración farmacéutica transdérmica se puede usar como lugar para la aplicación del TTS, incluyendo, sin limitación, la parte frontal del abdomen, muslo, cadera, costado, hombro o brazo superior. Las aplicaciones sucesivas de un TTS pueden hacerse a la misma área de la piel o a áreas diferentes de la piel. Puede ser ventajoso seleccionar un lugar diferente en días sucesivos, por ejemplo el lado derecho un día y el lado izquierdo al siguiente día, la parte superior del cuerpo un día y la parte inferior al siguiente día, etc. Variando por lo tanto el lugar de aplicación del TTS, generalmente será posible minimizar la irritación de la piel u otras reacciones locales al TTS.

En una realización preferida de la invención, la rotigotina se administra según un método de la presente invención aplicando a la piel de un sujeto (a) un TTS de referencia que tiene una capa matriz que consiste esencialmente en 4,5 mg de base libre de rotigotina, 1,0 mg de povidona, 22,24 mg de BIO-PSA® Q7-4301 o un adhesivo de silicona sustancialmente idéntico a él, 22,23 mg de BIO-PSA® Q7 4201 o un adhesivo de silicona sustancialmente idéntico a él, 0,01 mg de palmitato de ascorbilo, 0,025 mg de DL- α -tocoferol y 0,00045 mg de metabisulfito de sodio por 10 cm², y que tiene un área superficial total para la liberación de rotigotina de alrededor de 10 a alrededor de 40 cm², o (b) un TTS que es sustancialmente bioequivalente al TTS de referencia. Un TTS "sustancialmente bioequivalente", en el presente contexto, es aquel que muestra, al administrarlo a sujetos humanos según los principios farmacocinético (PK) estándar, una biodisponibilidad (según se mide, por ejemplo, mediante parámetros PK, incluyendo C_{max} y AUC₀₋₂₄) que es alrededor de 80% a alrededor de 125% de la mostrada por el TTS de referencia. Los datos de PK para un TTS de referencia como se define anteriormente se pueden determinar mediante ensayo comparativo en un estudio de PK, o se pueden encontrar, por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente U.S. n° 2006/0216336 citada anteriormente.

Un compuesto de 2-aminotetralina sustituida de Fórmula (I), por ejemplo rotigotina, se puede usar solo o en una composición farmacéutica junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la presente descripción comprende el uso de un compuesto de Fórmula (I), por ejemplo rotigotina, en combinación con un agente activo adicional para la administración a un sujeto, por ejemplo un ser humano que lo necesite. El agente activo adicional puede ser uno eficaz para el tratamiento (incluyendo prevención y/o alivio) de dolor crónico y/o agudo, en particular para el tratamiento sistémico de artralgia no inflamatoria, incluyendo manifestaciones específicas de la misma tales como hiperalgesia y/o alodinia muscular, que se produce en fibromialgia, dolor miofascial o dorsalgia. El compuesto de Fórmula (I), por ejemplo rotigotina, y el agente activo adicional se pueden administrar juntos, es decir, en una única forma de dosificación, o se pueden administrar separadamente, es decir, en una forma de dosis separada. Si se administran separadamente, el compuesto de Fórmula (I), por ejemplo rotigotina, y el agente activo adicional se pueden administrar al mismo tiempo o en tiempos diferentes. Una combinación terapéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), por ejemplo rotigotina, y un agente activo adicional como se define aquí es una realización adicional de la presente invención.

En una realización particular, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), por ejemplo rotigotina, y un agente activo adicional eficaz para el tratamiento (incluyendo prevención y/o alivio) de dolor crónico y/o agudo, en particular el tratamiento sistémico de artralgia no inflamatoria, incluyendo manifestaciones específicas de la misma tales como hiperalgesia y/o alodinia muscular que se produce en fibromialgia, dolor miofascial o dorsalgia.

El "agente activo adicional" mencionado anteriormente puede ser, por ejemplo, otro compuesto analgésico, tal como un opioide, por ejemplo fentanilo; un antagonista del péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP), por ejemplo olcegepant; un bloqueador del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), por ejemplo dextrometorfano; un cannabinoide; un inhibidor selectivo de Cox-2; un antagonista de bradicinina; acetaminofeno; o un NSAID. En otras realizaciones, el "agente activo adicional" es, por ejemplo, un sedante, antidepresivo, tranquilizante, agente neuroprotector, etc.

Los ejemplos no limitantes de analgésicos opioides y no opioides que pueden ser útiles en el agente activo adicional incluyen acetaminofeno, alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, ciclazocina, desomorfinina, dextromoramida, dextropropoxifeno, dezocina,

diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, dipirona (metamizol), eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levalorfanol, levorfanol, levofenacilmorfano, lofantano, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, nalbufina, nalorfina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenazocina, fenomorfanol, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol, NO-naproxeno, NCX-701, ALGRX-4975, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y sus combinaciones.

Los ejemplos no limitantes de NSAIDs que pueden ser útiles en el agente activo adicional incluyen derivados de ácido salicílico (tales como ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, olsalazina, salsalato y sulfasalazina), ácidos indol- e indenoacéticos (tales como indometacina, etodolaco y sulindaco), fenamatos (tales como ácidos etofenámico, meclofenámico, mefenámico, flufenámico, niflúmico y tolfenámico), ácidos heteroarilacéticos (tales como acemetacina, alclofenaco, clidanaco, diclofenaco, fenclofenaco, fentiazaco, furofenaco, ibufenaco, isoxepaco, ketorolaco, oxipinaco, tiopinaco, tolmetina, zidometacina y zomepiraco), derivados de ácido arilacético y ácido propiónico (tales como alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclóxico, carprofeno, fenobufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, miroprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno, suproprofeno, 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, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y sus combinaciones.

Los ejemplos no limitantes de inhibidores selectivos de COX-2 que pueden ser útiles en el agente activo adicional incluyen celecoxib, deracoxib, valdecoxib, parecoxib, rofecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, PAC-10549, cimicoxib, GW-406381, LAS-34475, CS-502, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y sus combinaciones.

Los ejemplos no limitantes de bloqueantes del receptor de NMDA que pueden ser útiles en el agente activo adicional incluyen amantadina, DAP5, aptiganel, CPP, dexanabinol, dextrometorfano, dextropropoxifeno, ácido 5,7-diclorocinurénico, gavestinel, ifendoprilo, ketamina, ketobemidona, licostinel, LY-235959, memantina, metadona, MK 801, fenciclidina, remacemida, selfotel, tiletamina, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y sus combinaciones.

Los ejemplos no limitantes de sedantes que pueden ser útiles en el agente activo adicional incluyen sin limitación ureidos acílicos, alcoholes, amidas, derivados de ácido barbitúrico, derivados de benzodiazepina, bromuros, carbamatos, derivados de cloral, derivados de quinazolona y piperidindionas. Los ejemplos específicos incluyen acecarbromal, acetal, acetofenoona, aldol, alobarbital, valerato de amonio, amobarbital, aprobarbital, apronalida, barbital, bralobarbital, bromisovalum, bromoformo, brotizolam, butabarbital, butalital, butalilonal, butetal, butoctamida, bromolactobionato de calcio, capurida, carbocloral, carbromal, carbubarb, carfimato, betaína de cloral, formamida de cloral, hidrato de cloral, α -cloralosa, clorhexadol, cinolazepam, clometiazol, ciclobarbital, ciclopentobarbital, cripredium, dexmedetomidina, dicloralfenazona, dietilbromoacetamida, doxefazepam, doxilamina, ectilurea, enalilpropimal, estazolam, etaquazona, etclorvinol, etinamato, etodroxizina, etomidato, febarbamato, flunitrazepam, flurazepam, glutetimida, haloxazolam, heptabarbital, hexapropimato, hexetal, hexobarbital, ácido bromhídrico, isovaleril dietilamida, loprazolam, lormetazepam, mecloqualona, valerato de mentilo, meparfinol, mefobarbital, metaqualona, metitural, metiprilona, midazolam, narcobarbital, nealbarbital, niaprazina, nimetazepam, nitrazepam, opio, paraldehído, pentaeritrol cloral, pentobarbital, alcohol terc-pentílico, perlapina, fenalimal, fenobarbital, ácido fenilmetilbarbitúrico, piperidiona, propalilonal, propiomazina, proxibarbal, piritildiona, quazepam, reposal, rilmazafona, secobarbital, sulfonetilmetano, sulfonmetano, talbutal, temazepam, tetrabarbital, talidomida, triazolam, 2,2,2-tricloroetanol, triclofós, trimetozina, valdetamida, vinbarbital, vinilbital, zaleplon, zolpidem, zopiclona, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y sus combinaciones.

Los ejemplos no limitantes de tranquilizantes que pueden ser útiles en el agente activo adicional incluyen sin limitación ansiolíticos tales como arilpiperazinas, derivados de benzodiazepina y carbamatos. Los ejemplos específicos incluyen abecarnilo, alpidem, alprazolam, benzocetamina, bromazepam, buspirona, camazepam, captodiamina, clordiazepóxido, clormezanona, clobazam, ácido clorazépico, clotiazepam, cloxazolam, diazepam, emilcamato, enciprazina, lofazepato de etilo, etifoxina, etizolam, flesinoxano, fludiazepam, fluoresona, flutazolam, flutoprazepam, ácido glutámico, halazepam, hidroxifenamato, hidroxizina, ipsapirona, ketazolam, lesopitrona, lorazepam, loxapina, medazepam, meprobamato, metaclozapem, mexazolam, nordazepam, oxazepam, oxazolam, pazinaclona, pinazepam, prazepam, suriclona, tandospirona, tofisopam, tibamato, valnoctamida, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y sus combinaciones.

Los ejemplos no limitantes de antidepresivos que pueden ser útiles en el agente activo adicional incluyen sin limitación antidepresivos bicíclicos, tricíclicos y tetracíclicos, hidrazidas, hidrazinas, feniloxazolidinonas y pirrolidonas. Los ejemplos específicos incluyen adinazolam, adrafinilo, amineptina, amitriptilina, óxido de amitriptilina, amoxapina, befloxatona, bupropiona, butacetina, butriptilina, caroxazona, citalopram, clomipramina, cotinina, demexiptilina, desipramina, dibenzepina, dimetacrina, dimetazano, dioxadrol, dotiepin, doxepina, duloxetina, etoperidona, femoxetina, fencamina, fempentadiol, fluacizina, fluoxetina, fluvoxamina, hematoporfirina, hipericina,

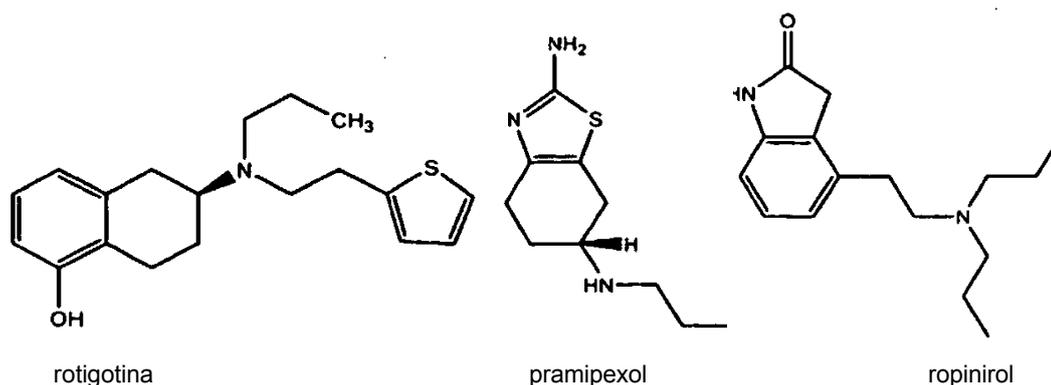
5 imipramina, N-óxido de imipramina, indalpina, indeloxazina, iprindol, iproclozida, iproniazida, isocarboxazida, levofacetoperano, lofepramina, maprotilina, medifoxamina, melitraceno, metapramina, metralindol, mianserina, milnaciprano, minaprina, mirtazapina, moclobemida, nefazodona, nefopam, nialamida, 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, zimeldina, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y sus combinaciones.

10 Los ejemplos no limitantes de agentes neuroprotectores que pueden ser útiles en el agente activo adicional incluyen aptiganel, citicolina, dexanabinol, ebselen, licostinel, lubeluzol, remacemida, repinotano, riluzol, xaliprodeno, ziconotida, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y sus combinaciones.

En una realización particular, un compuesto de Fórmula (I), por ejemplo rotigotina, se administra en combinación con dextrometorfano.

15 La terapia de combinación puede implicar, por ejemplo, el suministro simultáneo o secuencial de los dos agentes activos. La administración secuencial se puede lograr usando una única forma de dosificación, por ejemplo una forma de dosificación tal como un comprimido oral que tiene dos capas diferentes con diferentes perfiles de liberación para los dos ingredientes activos. El experto normal en la técnica apreciará que son concebibles dentro del contexto de la presente invención otras diversas formas de administraciones y patrones de aplicación, todos los cuales forman una materia objeto de la invención.

20 La rotigotina y otros compuestos de esta descripción son estructuralmente diferentes de los agonistas de dopamina tales como pramipexol y ropinirol previamente descritos como útiles para el tratamiento de dolor.



25 Por ejemplo, la rotigotina es una agonista de dopamina no ergolínic que se une a todos los receptores de dopamina, con una clara preferencia por el receptor D3. Tiene una mayor afinidad por el receptor D1 que pramipexol y ropinirol, y también es un agonista de receptor de 5-HT_{1a} y un antagonista del receptor α 2B. Sin estar atados por la teoría, se cree que la afinidad de la rotigotina por el receptor de 5-HT_{1A} es de particular importancia, ya que la disfunción en la transmisión de serotonina (5-HT) y de norepinefrina puede influir en el dolor en pacientes con fibromialgia. Véase, por ejemplo, Littlejohn et al., Current Pharmaceutical Design 12:3-9 (2006).

30 Los compuestos de Fórmula (I), por ejemplo rotigotina, pueden proporcionar una menor probabilidad de efectos de aumento y rebote en comparación con otros agentes dopaminérgicos, tales como por ejemplo levodopa. En un estudio reciente del síndrome de piernas inquietas (RLS), un número de pacientes que recibieron un tratamiento a largo plazo con pramipexol experimentó efectos de aumento. Véase Happe et al., CNS Drugs 18(1):27-36 (2004). Los efectos de aumento incluyen la intensificación de los síntomas tras el uso de un compuesto durante largo plazo. Los efectos de rebote incluyen una mayor aparición de síntomas a medida que la dosis del compuesto desaparece.

35 Como se muestra en los siguientes ejemplos, la rotigotina, un compuesto de 2-aminotetralina sustituida ilustrativo de Fórmula (I), muestra un efecto antinociceptivo dependiente de la dosis en un modelo de animal de artralgia no inflamatoria.

40 Las palabras “comprende”, “comprender”, y “que comprende”, como se usan aquí, se han de interpretar de forma inclusiva en lugar de exclusiva.

Leyendas de las figuras

45 Figura 1: Efecto dependiente de la dosis (0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg) de rotigotina durante el transcurso del tiempo de lamedura inducida por formalina. El eje Y muestra el tiempo de lamedura en segundos (s). El eje X presenta el tiempo en minutos (min). Una estrella (*) indica una diferencia significativa con respecto al vehículo (ANOVA corregido para múltiples comparaciones (P< 0,05)).

Figura 2: Efecto dependiente de la dosis (0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg) de rotigotina en dos fases de lamedura inducida por formalina. El eje Y muestra el tiempo de lamedura en segundos (s). El eje X presenta el tiempo en minutos (min).

Figura 3: % de efecto máximo posible (MPE) de rotigotina y metamizol con la presión de retirada. $p < 0,05$ (ANOVA + Bonferroni post-hoc) – frente a PBS, MW +/- SEM. + $p < 0,05$ (prueba de la U de Mann-Whitney) – frente a PBS, MW +/- SEM.

Figura 4: % de MPE de rotigotina y metamizol sobre la fuerza de agarre. ++ $p < 0,01$ (prueba de la U de Mann-Whitney) – frente a PBS, MW +/- SEM.

Ejemplos

Ejemplo 1: Modelo de dolor por formalina

La rotigotina (SPM 962 base) se evaluó en busca de la posible actividad analgésica en el ensayo de formalina de ratón, en el que se midió a intervalos de 5 minutos durante 30 minutos tras la inyección subplantar de formalina el tiempo de lamedura de la pata trasera.

La rotigotina se administró intraperitonealmente a 10 ratones derivados de CD-1 (Crl.) que pesan 22 ± 2 g (proporcionados por BioLasco Taiwan con la autorización de Charles River Laboratories Technology). La rotigotina (3, 1, y 0,3 mg/kg) en un vehículo (5 ml/kg) que comprende 0,2% de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y 0,9% de NaCl, y un vehículo (5 ml/kg) solo como control, se administraron cada uno mediante inyección intraperitoneal 30 minutos antes de la inyección subplantar de formalina (0,02 ml, disolución al 2%). La reducción del tiempo de lamedura inducida por formalina en la pata trasera se registró a intervalos de 5 minutos durante el siguiente período de 0 a 30 minutos tras la inyección de formalina. Una reducción del tiempo de lamedura de 50 por ciento o más ($\geq 50\%$) indica una actividad analgésica y antiflogística significativa. El análisis estadístico se llevó a cabo usando ANOVA (análisis de varianza) de una vía y la prueba de Dunnett, para comparar los grupos tratados con rotigotina y de control con vehículo. La significancia se considera a nivel de $P < 0,05$. La observación de los animales en busca de efectos autónomos y síntomas tóxicos agudos se llevó a cabo antes de la inyección de formalina.

En la Tabla 1 se resumen los resultados. La rotigotina mostró una actividad analgésica significativa dependiente de la dosis en la fase temprana y tardía. Se observó una reducción significativa en el tiempo de lamedura inducida por formalina de la pata trasera, respecto al control con vehículo, con rotigotina en las tres dosis al menos en los intervalos de 0 a 5 y 15 a 20 minutos. Se observó una reducción significativa en el tiempo de lamedura de la pata trasera con los grupos tratados con rotigotina 1 mg/kg y 3 mg/kg en los intervalos de 10 a 15, 20 a 25 y 25 a 30 minutos. No se observaron signos centrales o autónomos significativos.

Tabla 1: Resultados del ensayo de formalina

| Tratamiento | Tiempo de lamedura de la pata trasera (segundos) | | | | | | |
|----------------------|--|------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | Tiempo (min.) | 0-5 | 5-10 | 10-15 | 15-20 | 20-25 | 25-30 |
| Rotigotina 3 mg/kg | Media | 35,6 | 0 | 6 | 15,9 | 7,8 | 5,5 |
| | SEM | 3,9 | 0 | 4,1 | 10 | 4,8 | 4,3 |
| | % de inhibición | (56) | (100) | (76) | (81) | (90) | (92) |
| Rotigotina 1 mg/kg | Media | 41,0 | 0 | 0,2 | 10,3 | 16,3 | 33,5 |
| | SEM | 4,6 | 0 | 0,2 | 7,1 | 9,9 | 17,9 |
| | % de inhibición | (50) | (100) | (99) | (88) | (79) | (49) |
| Rotigotina 0,3 mg/kg | Media | 47,9 | 0,0 | 8,0 | 37,3 | 57,2 | 54,8 |
| | SEM | 4,1 | 0,0 | 3,3 | 8,9 | 18,6 | 19,8 |
| | % de inhibición | (41) | (100) | (67) | (56) | (25) | (16) |
| Vehículo | Media | 81,6 | 3,7 | 24,6 | 84,5 | 76,1 | 65,4 |
| | SEM | 6,9 | 3,2 | 9,4 | 9,1 | 11,3 | 15,7 |

SEM = error estándar de la media

Ejemplo 2: Modelo de factor alfa de necrosis tumoral (TNF) de hiperalgesia mecánica muscular

Animales, inducción de dolor muscular

Ratas macho Sprague Dawley adultas (procedentes de Charles River Sulzfeld, Alemania), con un peso corporal de 220 g a 300 g, se enjaularon por grupos (3 animales por jaula) y se mantuvieron en una habitación con temperatura controlada (21-22°C) y un ciclo inverso de luz-oscuridad (12 h/12 h) con agua y alimento disponibles *a voluntad*.

Se diluyó factor alfa de necrosis tumoral (TNF) recombinante de rata, obtenido de R&D Systems, Minneapolis, MN, USA, en 0,9% de NaCl, y se usó en una concentración de 1 µg en 50 µl. Las inyecciones para inducir dolor muscular se llevaron a cabo en ratas bajo una narcosis corta de halotano con una aguja de calibre 30 bilateralmente en el gastrocnemio, o en el músculo bíceps de los brazos. Todas las ratas se habituaron a los ensayos de comportamiento antes de las inyecciones, y los valores de línea base se registraron a lo largo de tres días de ensayo.

Lectura de comportamiento: presión muscular (Randall-Selitto)

Entonces se midieron los umbrales de retirada mecánica a la presión muscular con un analgesímetro (Ugo Basile, Comerio, Italia) según el método de Randall-Selitto. A las ratas se les permitió gatear hacia un calcetín, permitiéndoles que se relajaran. Las extremidades posteriores de las ratas se colocaron de manera que se aplicó una presión creciente sobre el músculo gastrocnemio (máxima 250 g). Se registró la presión necesaria para provocar la retirada. Se calcularon las medias de 3 ensayos para cada extremidad posterior (intervalo entre estímulos de >30 s). Se llevaron a cabo tres ensayos previos en el día -3, -2, -1, ensayando el lado izquierdo y derecho en secuela. Los valores del ensayo previo variaron sólo mínimamente durante estos 3 días. Se determinó la media de los umbrales de retirada de cada rata para los 3 días de ensayo previo, y se tomaron para el análisis. Sólo se incluyeron para el análisis posterior a los animales con un efecto de TNF significativo.

A las ratas se les inyectó TNF en el músculo gastrocnemio. Después de 18 horas, las ratas se ensayaron para determinar la aplicación previa de hiperalgesia por presión y la aplicación posterior 15 a 60 minutos de rotigotina.

Lectura de comportamiento: fuerza de agarre.

La fuerza de agarre de las extremidades anteriores de las ratas se ensayó con un medidor de fuerza de agarre digital (serie DFIS, Chatillon, Greensboro, NC, USA).

Se llevaron a cabo tres ensayos previos en el día -3, -2, -1. Puesto que no se pudo observar ningún efecto de entrenamiento relevante para el ensayo de fuerza de agarre, el valor de línea base se calculó como media de las tres medidas de los ensayos previos, y se tomó para el análisis posterior. El efecto de la inyección de TNF se calculó para cada animal separadamente, y sólo se incluyeron para el análisis posterior a los animales con un efecto de TNF significativo.

Fase 2: A las ratas se les inyectó TNF en el músculo bíceps de los brazos. Seis horas más tarde, se ensayó la fuerza de agarre de las extremidades anteriores con un medidor de fuerza de agarre digital. Las ratas se colocaron para agarrar una rejilla con las extremidades anteriores, y se tiró de ellas suavemente de manera que se pudiese registrar la fuerza de agarre. Se calcularon las medidas de diez ensayos.

Protocolo de aplicación

Se llevó a cabo un estudio piloto para mostrar que la inyección de 1 µg de TNF i.m. en el músculo gastrocnemio es suficiente para inducir hiperalgesia de presión. Las ratas se colocaron entonces en grupos de 10 y se trataron con 0,3, 1,0 o 3,0 mg/kg de rotigotina, o un vehículo, intraperitonealmente. El volumen de inyección de las inyecciones intraperitoneales fue 0,5 ml (dependiendo del peso). Nuevamente se ensayó la fuerza de agarre después de 15 a 60 minutos, tras la inyección de rotigotina.

Representación de datos y estadística

Los datos se muestran en gráficas que presentan las medidas y SEMs. Los datos de pretratamiento y postratamiento se compararon usando ANOVA (análisis de varianza) y un ensayo post hoc de Tukey. Las medidas de los grupos de tratamiento se compararon usando ANOVA de una vía y el ensayo post hoc de Bonferroni o una prueba de la U de Mann-Whitney para la comparación del grupo de tratamiento con Metamizol frente a vehículo. Los efectos máximos posibles (MPE) se calcularon para todos los tipos de tratamiento. Sólo se incluyeron las ratas en las que los umbrales de retirada se redujeron significativamente después de la inyección de TNF.

Resultados

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 migraña, tal como dolor miofascial, fibromialgia y dorsalgia. Véase McCain en Wall and R Melzack (Eds.); Textbook of Pain, New York: Churchill Livingstone (1994) p. 475-493.

La hipersensibilidad a la palpación es un criterio primario para el diagnóstico de dolor muscular en condiciones clínicas y experimentales humanas (Wolfe F, et al., The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990, 33:160-172; Arendt-Nielsen L. en TS Jensen, JA Turner and Z Wiesenfeld-Hallin (Eds.), *Proceedings of the 8th World Congress of Pain*: IASP Press, Seattle, (1997), p. 393-425).

La Tabla 2 muestra los valores absolutos de los umbrales de retirada a la presión sin inyección de TNF. Los umbrales de retirada permanecieron estables después de la inyección de disolución salina tamponada con fosfato (PBS). Se observaron mayores umbrales de retirada significativos con rotigotina 1 mg/kg.

Tabla 2: Efecto de rotigotina sobre la presión de retirada. * p < 0,05

| Grupo | Media (g) | SEM |
|-----------------------|---------------|---------------|
| Control | 9,1; 8,6; 9,6 | 0,3; 0,3; 0,3 |
| Disolución salina | 9,2; 9,3; 9,7 | 0,3; 0,3; 0,5 |
| Rotigotina, 0,3 mg/kg | 9,1 | 0,4 |
| Rotigotina, 1,0 mg/kg | 10,8* | 0,6 |
| Rotigotina, 3,0 mg/kg | 9,7 | 0,4 |

La Tabla 3 muestra los valores absolutos de los umbrales de retirada a la presión con inyección de TNF.

Tabla 3: Efecto de rotigotina sobre la presión de retirada

| Grupo | Media (g) | SEM |
|-----------------------|--------------------|--------------------|
| Control | 9,8; 9,6; 9,7; 9,6 | 0,3; 0,3; 0,2; 0,2 |
| TNF | 5,7; 6,0; 6,1; 6,8 | 0,2; 0,2; 0,2; 0,2 |
| PBS | 6,4 | 0,2 |
| Rotigotina, 0,3 mg/kg | 5,6 | 0,2 |
| Rotigotina, 1,0 mg/kg | 6,5 | 0,2 |
| Rotigotina, 3,0 mg/kg | 6,5 | 0,3 |

Como se muestra en la Tabla 4 y en la Fig. 3, el porcentaje de efecto máximo posible (% MPE) fue significativamente diferente del vehículo para rotigotina a 3 mg/kg y metamizol 2 mg/kg. El vehículo no tuvo ningún efecto.

Tabla 4: % MPE de rotigotina y metamizol sobre la presión de retirada (véase también la Figura 3)

| Grupo | Media (%) | SEM |
|-----------------------|-----------|------|
| Rotigotina, 0,3 mg/kg | 6,6 | 6,6 |
| Rotigotina, 1,0 mg/kg | 4,8 | 9,4 |
| Rotigotina, 3,0 mg/kg | 10,9 (*) | 7,1 |
| Metamizol, 2 mg/kg | 6,2 (+) | 10,7 |
| PBS | -21,3 | 7,5 |

La Tabla 5 muestra los valores absolutos de la fuerza de agarre sin inyección de TNF. Los valores de fuerza de

agarre fueron todos estables tras la inyección de disolución salina.

Tabla 5: Efecto de rotigotina sobre la fuerza de agarre (sin inyección de TNF)

| Grupo | Media (N) | SEM |
|-----------------------|---------------|---------------|
| Control | 8,5; 8,3; 9,1 | 0,2; 0,2; 0,1 |
| Disolución salina | 8,1; 8,1; 9,3 | 0,7; 0,5; 0,3 |
| Rotigotina, 0,3 mg/kg | 7,5 | 0,5 |
| Rotigotina, 1,0 mg/kg | 7,8 | 0,3 |
| Rotigotina, 3,0 mg/kg | 9,0 | 0,1 |

La Tabla 6 muestra los valores absolutos de fuerza de agarre tras la inyección de TNF.

5 Tabla 6: Efecto de rotigotina sobre la fuerza de agarre (sin inyección de TNF)

| Grupo | Media (N) | SEM |
|-----------------------|--------------------|--------------------|
| Control | 9,1; 9,1; 8,9; 9,6 | 0,2; 0,1; 0,1; 0,1 |
| TNF | 7,7; 7,0; 7,0; 7,1 | 0,2; 0,4; 0,2; 0,3 |
| PBS | 7,1 | 0,2 |
| Rotigotina, 0,3 mg/kg | 7,8 | 0,3 |
| Rotigotina, 1,0 mg/kg | 7,6 | 0,2 |
| Rotigotina, 3,0 mg/kg | 7,6 | 0,3 |

Como se muestra en la Tabla 7 y en la Fig. 4, el porcentaje de efecto máximo posible (% MPE) fue significativamente diferente del vehículo para metamizol 2 mg/kg. El vehículo no tuvo ningún efecto.

Tabla 7: % MPE de rotigotina y metamizol sobre la fuerza de agarre (véase también la Figura 4)

| ++ p < 0,01 (prueba de la U de Mann-Whitney) – frente a PBS, MW +/- SEM. | | |
|--|-----------|------|
| Grupo | Media (%) | SEM |
| Rotigotina, 0,3 mg/kg | 0,2 | 15,5 |
| Rotigotina, 1,0 mg/kg | 24,9 | 17,9 |
| Rotigotina, 3,0 mg/kg | 30,5 | 8,9 |
| Metamizol, 2 mg/kg | 42,4 (++) | 11,1 |
| PBS | -8,4 | 12,2 |

10

A partir de los resultados de este estudio, se puede concluir que la rotigotina induce una reducción, dependiente de la dosis, de la hiperalgesia muscular inducida por TNF inyectado en el músculo.

Ejemplo 3: Prueba paralela, aleatorizada, doblemente a ciegas, controlada por placebo del ensayo de concepto para evaluar la eficacia y seguridad de rotigotina en sujetos con signos y síntomas asociados con síndrome de fibromialgia

15

Este ensayo de prueba de concepto investiga la eficacia y seguridad de 2 dosis de rotigotina en sujetos varones y mujeres adultos con síndrome de fibromialgia. Este ensayo es un ensayo aleatorizado, doblemente a ciegas, controlado por placebo, multicéntrico.

La duración global del tratamiento después de los valores de línea base es de 13 semanas. El ensayo consiste en

5 una fase de valoración de 4 semanas, una fase de mantenimiento de 8 semanas, una fase de desescalación de 1 semana, y una fase de seguimiento de seguridad de 2 semanas. Si los sujetos cumplen los criterios de idoneidad, se distribuyen al azar para recibir rotigotina 4 mg/24h, rotigotina 8 mg/24h, o placebo durante la fase de mantenimiento. Los sujetos asignados a rotigotina se valoran a intervalos semanales de 2 mg/24h hasta que alcanzan 4 mg/ 24h u 8 mg/24h. Todos los sujetos que completan la fase de valoración de 4 semanas entran en una fase de mantenimiento de 8 semanas. No se permite el ajuste de la dosis durante la fase de mantenimiento. La fase de tratamiento se define como las fases combinadas de valoración y de mantenimiento.

10 La variable primaria para este ensayo es el cambio en la puntuación media de dolor de Likert desde el valor inicial hasta las 2 semanas últimas de la fase de tratamiento. Las variables de eficacia secundarias son la puntuación total del cuestionario de impacto de fibromialgia (FIQ) y subpuntuaciones asociadas, la puntuación miálgica total (la evaluación numérica de dolor a partir de la palpación de 18 puntos hipersensibles posibles), la percepción del sujeto de interferencia con el sueño y actividad general, y la escala de impresión de cambio global del paciente (PGIC). Otras variables incluyen las puntuaciones del inventario de depresión de Beck II (BDI-II), la subescala de depresión y ansiedad de la escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HADS), el uso de medicamento de rescate (incluyendo alcohol) para el dolor, la lista de chequeo de síntomas de fibromialgia, la presencia de trastornos de control de impulso, ataques de sueño, función menstrual/sexual, y evaluaciones farmacocinéticas. Los sujetos usan un diario de papel en la mañana y en la noche para registrar la intensidad del dolor, la interferencia del dolor con el sueño y la actividad general, y el uso de medicación de rescate.

20 Se seleccionan aproximadamente 25 sitios para cumplir la línea de tiempo de reclutamiento. A fin de distribuir aleatoriamente 240 sujetos (80 sujetos por brazo de tratamiento), se alistan aproximadamente 480 sujetos.

Diseño del ensayo: Las variables a evaluar son las siguientes:

Variable primaria: Cambio en el sujeto en la puntuación de dolor diaria media desde el valor inicial hasta las últimas dos semanas de la fase de tratamiento usando una escala de Likert de 11 puntos (0-10).

25 Variables secundarias (eficacia): Cambio dentro del sujeto desde el valor inicial hasta el punto final en el cuestionario de impacto de fibromialgia (FIQ) (0-100); cambio en el sujeto desde el valor inicial hasta el punto final en la puntuación miálgica total (0-54); cambio en el sujeto en la interferencia diaria media con el sueño desde el valor inicial hasta las últimas dos semanas de la fase de tratamiento usando una escala de Likert de 11 puntos (0-10); cambio en el sujeto en la interferencia diaria media con actividad general desde el valor inicial hasta las últimas dos semanas de la fase de tratamiento usando una escala de Likert de 11 puntos (0-10); percepción global de cambio en el dolor desde el valor inicial hasta el punto final usando la escala de impresión de cambio global del paciente (PGIC); cambio en el sujeto desde el valor inicial hasta las últimas dos semanas de la fase de tratamiento en la puntuación media de dolor matutino; cambio en el sujeto desde el valor inicial hasta las últimas dos semanas de la fase de tratamiento en la puntuación media del dolor vespertino.

35 Variables secundarias (otras): Cambio en el sujeto desde el valor inicial en el inventario de depresión de Beck II (BDI-II); cambio en el sujeto desde el valor inicial en las puntuaciones de las subescalas de depresión y ansiedad de la escala de depresión y ansiedad hospitalaria (HADS); uso de medicación de rescate (incluyendo alcohol) para dolor; cambios en la lista de chequeo de síntomas de fibromialgia; presencia de trastornos de control de impulso (evaluado mediante la entrevista de trastornos impulsivos de Minnesota modificado de Jay [MIDI]); concentraciones plasmáticas de rotigotina.

40 Variables secundarias (seguridad): Observación y evaluación de sucesos adversos (AEs); cambios en parámetros de laboratorio (incluyendo parámetros endocrinos); cambios en las medidas de signos vitales (tensión arterial, pulso, temperatura, peso corporal); cambios en hallazgos del examen físico; cambios en electrocardiogramas de 12 contactos (ECEs); presencia de ataques de sueño; cambios en la función menstrual/sexual; retiradas de los sujetos debido a AEs.

45 Descripción del ensayo:

El ensayo global consiste en una fase de cribado desde el final de la fase de seguimiento de seguridad (Véase la Tabla 8).

Tabla 8: Descripción del ensayo

| | | |
|--------------------|--|---|
| Cribado (Visita 1) | Eliminación de medicaciones prohibidas | hasta 4 semanas |
| | Fase de Diario de Línea Base | 7 días antes de la Línea Base (Visita 2)* |
| | Línea Base (distribución al azar; Visita | |

| | | |
|---|--|-----------|
| 2) | | |
| Valoración | | 4 semanas |
| Mantenimiento | | 8 semanas |
| Desescalación | | 1 semanas |
| Seguimiento se seguridad | | 2 semanas |
| * Los sujetos completan el diario cada día comenzando en el Cribado (Visita 1); los 7 días antes de la Línea Base (Visita 2) se usan para determinar la idoneidad para la distribución al azar. | | |

Tratamiento de ensayo:

Los sujetos que completaron la fase de cribado entran en la fase de valoración en la visita 2 (valor inicial) y se distribuyen al azar en 1 de 3 grupos de tratamiento diferentes: Rotigotina 4 mg/24h, rotigotina 8 mg/24h, y placebo.

- 5 Se usaron dos tamaños diferentes de parches (10 cm² y 20 cm²). Los parches activos suministran 2 mg/24h o 4mg/24h de rotigotina. Los parches de placebo se equiparan según el tamaño y el aspecto.

Métodos para evaluar los parámetros de eficacia

Los parámetros de eficacia se evalúan usando -entre otros- las siguientes escalas de puntuación, cuestionarios y evaluaciones:

- 10 Escalas de Likert: Para evaluar la condición del sujeto, se usa una escala de Likert de 11 puntos. Los sujetos completan el diario todos los días en la mañana y en la noche como se especifica. Escala de dolor -el sujeto mide su dolor medio durante las últimas 12 horas, desde 0 (sin dolor) hasta 10 (peor dolor jamás experimentado) (diario matutino y vespertino). Escala de sueño -el sujeto puntúa la calidad del sueño, desde 0 (sueño muy bueno) hasta 10 (sueño muy malo) (diario matutino solamente), si el sueño fue suficiente (sí/no), y si el sujeto se despertó descansado (sí/no). Escala de actividad general -el sujeto puntúa cómo el dolor ha interferido con la actividad general durante las pasadas 12 horas, desde 0 (no interfirió) hasta 10 (interfirió completamente) (solamente diario vespertino).

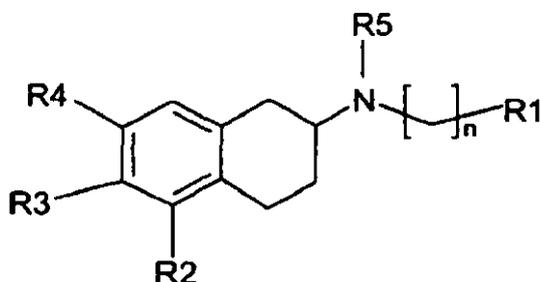
- 20 Cuestionario de impacto de fibromialgia (FIQ): El FIQ es un instrumento autoadministrado compuesto de 20 preguntas. Se completa al comienzo de la visita. El primer apartado contiene 11 preguntas relacionadas con el funcionamiento físico; cada pregunta se puntúa en una escala de tipo Likert de 4 puntos. Las preguntas 12 y 13 piden al sujeto que marque el número de días que se sintió bien y el número de días que fue incapaz de trabajar (incluyendo tareas domésticas) debido a los síntomas de fibromialgia. Las preguntas 14 a 20 son escalas lineales horizontales marcadas en 10 incrementos en las que el sujeto puntúa la dificultad para trabajar, el dolor, la fatiga, el cansancio matutino, la rigidez, la ansiedad y la depresión.

- 25 Impresión de cambio global del paciente (PGIC): El PGIC es una escala de puntuación categórica autoadministrada de 7 puntos en la que el sujeto puntúa el cambio en su dolor desde el comienzo de la medicación de ensayo (desde mucho peor [puntuación de 1] hasta mucho mejor [puntuación de 7]).

- 30 Puntuación miálgica total: La puntuación miálgica total se basa en la evaluación del médico de los 18 puntos hipersensibles asociados con fibromialgia. El investigador debería comprimir cada punto hipersensible con una presión suficiente (4 kg/cm²) para tener a la piel bajo el blanco de la yema del dedo. Cada punto se numera en una escala de 0 a 3 (0 = sin dolor, 1 = se reproduce el dolor, 2 = respuesta focal al dolor, 3 = el sujeto respinga o se retira), y se suma la puntuación total. La puntuación miálgica máxima es 54. Se deberían hacer intentos para llevar a cabo clínicamente por igual esta evaluación para todos los sujetos durante el ensayo.

REIVINDICACIONES

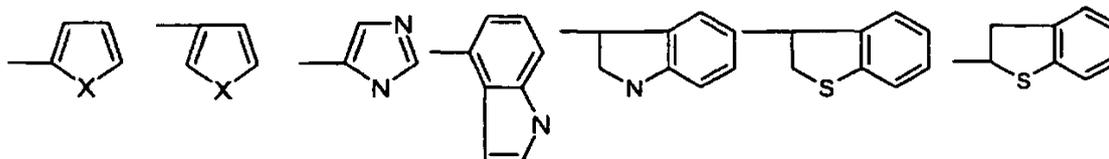
1. Uso de un compuesto que tiene la fórmula (I)



en la que

5 n es un número de 1 a 5;

R1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, 3-piridilo, 4-piridilo, fenilo opcionalmente sustituido,



en las que X es S, O o NH;

10 R2 es un grupo -OA; y R3 y R4 son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo -OA; en el que A es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, alcoxilquilo, -C(=S)R6, -C(=S)OR6, -C(=S)NR6R7, -S(O)₂R6, -S(O)₂OR6, -P(O₂H)R6, -P(O₂H)OR6, -CHR6OC(O)R7, -alquil C₁₋₃-OC(O)R6, -C(OR6)R7R8, -CH(OR6)R7, -C(O)R6, -C(O)NR5R7, o -C(O)OR6;

en los que R6, R7 y R8 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, o arilo; y en el que los sustituyentes alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno;

15 R5 es un alquilo de C₁₋₃;

en el que los compuestos de Fórmula (I) pueden ser enantiómeros puros (R o S), o cualquier mezcla de los mismos, incluyendo racematos, o sales farmacéuticamente aceptables o un metabolito de los mismos, para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención, alivio y/o tratamiento de dolor crónico y/o agudo, en el que el metabolito es (S)-2-N-propilamino-5-hidroxiqetalina, y en el que el dolor se selecciona de artralgia, incluyendo dorsalgia, fibromialgia, dolor miofascial, dolor durante la menstruación, dolor durante osteoartritis, dolor durante artritis reumatoide, dolor durante inflamación gastrointestinal, dolor durante inflamación del músculo cardíaco, dolor durante esclerosis múltiple, dolor durante neuritis, dolor durante SIDA, dolor durante quimioterapia, dolor tumoral, cefalea, CPS (síndrome de dolor crónico), dolor central, dolor neuropático tal como neuralgia trigeminal, herpes zóster, dolor en el muñón, dolor de la extremidad fantasma, trastorno articular temporomandibular, lesión nerviosa, neuralgia postherpética, dolor neuropático encontrado como consecuencia de lesiones, infecciones por amputación, trastornos metabólicos, dolor neuropático asociado con diabetes, pseudostenesia, hipotiroidismo, uremia, avitaminosis o alcoholismo; y dolor agudo tal como dolor tras lesiones, dolor postoperatorio, dolor durante gota aguda, o dolor durante operaciones, tal como cirugía de la mandíbula.

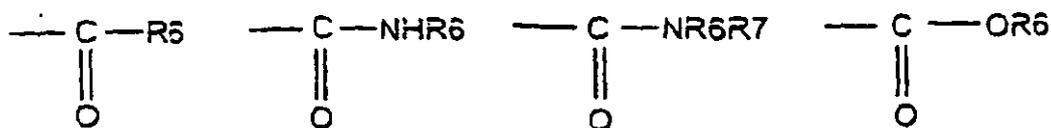
2. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, en el que la composición farmacéutica se proporciona para artralgia no inflamatoria.

3. Uso de un compuesto según la reivindicación 2, en el que la composición farmacéutica se proporciona para fibromialgia, dolor miofascial o dorsalgia.

4. Uso de un compuesto según la reivindicación 3, en el que la composición farmacéutica se proporciona para fibromialgia.

5. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la composición farmacéutica se proporciona para reducir hiperalgia muscular o alodinia muscular.

6. Uso según una de las reivindicaciones anteriores, en el que A es un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de



en las que R6 y R7 son cada uno independientemente alquilo de C₁₋₁₂, fenilo, o metoxifenilo.

5 7. Uso según una de las reivindicaciones anteriores, en el que n es 1, 2 ó 3.

8. Uso según una de las reivindicaciones anteriores, en el que R1 se selecciona del grupo



en el que X es S, O o NH.

9. Uso según una de las reivindicaciones anteriores, en el que X es un átomo de azufre.

10 10. Uso según una de las reivindicaciones anteriores, en el que R5 es un alquilo de C₃.

11. Uso según una de las reivindicaciones anteriores, en el que R1 es un 2-tienilo, R3 y R4 son ambos hidrógeno, R5 es un alquilo de C₃ y n es 2.

15 12. Uso según una de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto es (+/-) 5,6,7,8-tetrahydro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftol o una sal farmacéuticamente aceptable o metabolito del mismo, en el que un metabolito es (S)-2-N-propilamino-5-hidroxi-hidralina.

13. Uso según la reivindicación 12, en el que el compuesto es un S-enantiómero puro (rotigotina) o hidrocloreuro de rotigotina.

14. Uso según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la composición farmacéutica se proporciona para la administración parental, transdérmica o mucosal.

20 15. Uso según la reivindicación 14, en el que la composición farmacéutica se proporciona para la administración transdérmica.

16. Uso según una de las reivindicaciones anteriores, en el que un compuesto de fórmula general (I) se administra a una dosis de 0,05 a 50 mg por día.

25 17. Uso según una de las reivindicaciones anteriores, que comprende además administrar al menos un agente activo adicional.

18. Uso según la reivindicación 17, en el que el al menos un agente activo adicional comprende un opioide, un antagonista de CGRP, un bloqueador del receptor de NMDA, un cannabinoide, un antagonista de bradicinina, acetaminofeno, un NSAID, un inhibidor selectivo de Cox-2, un sedante, antidepresivo, un tranquilizante y/o un agente neuroprotector.

30 19. Uso según la reivindicación 17, en el que el compuesto activo adicional es dextrometorfano.

Figura 1

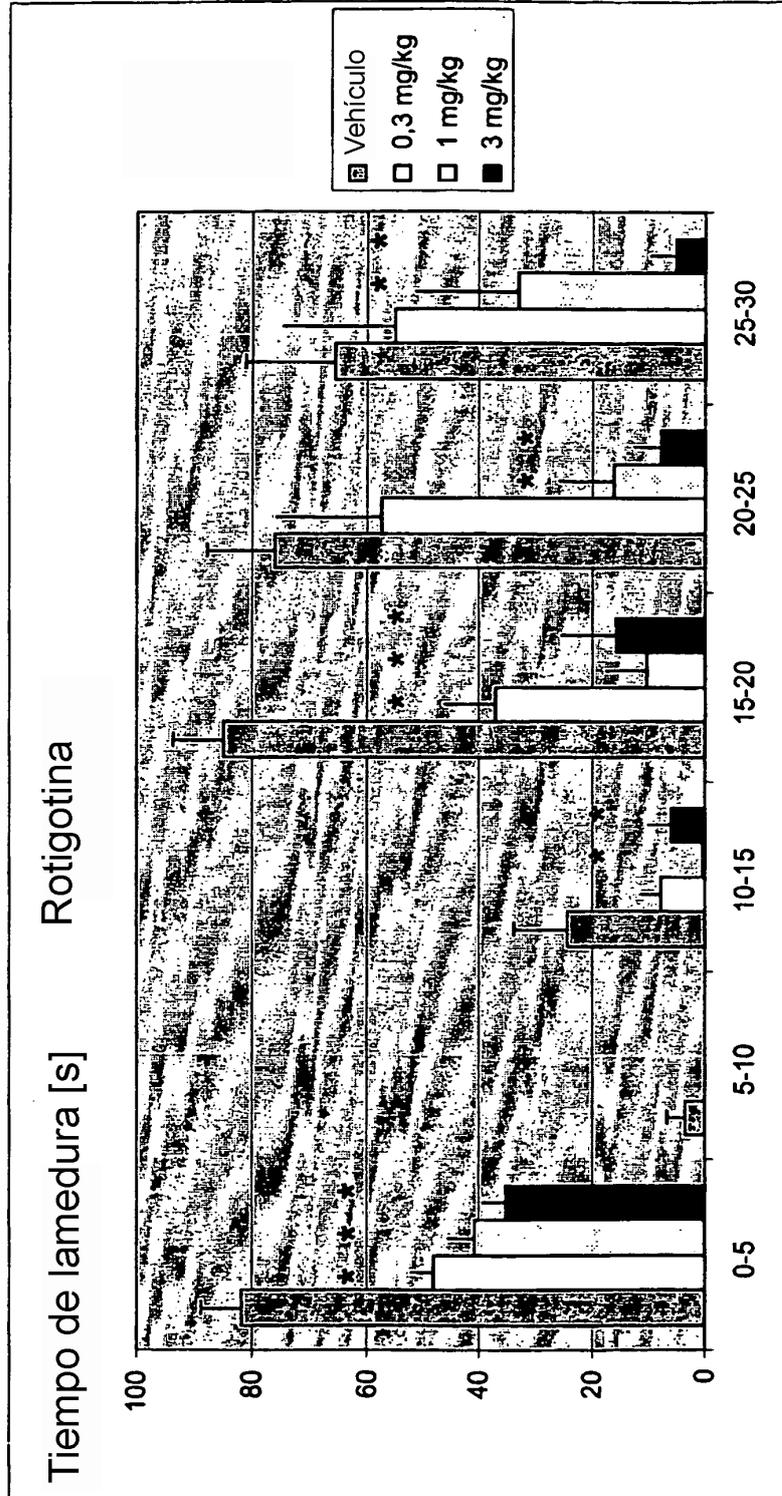


Figura 2

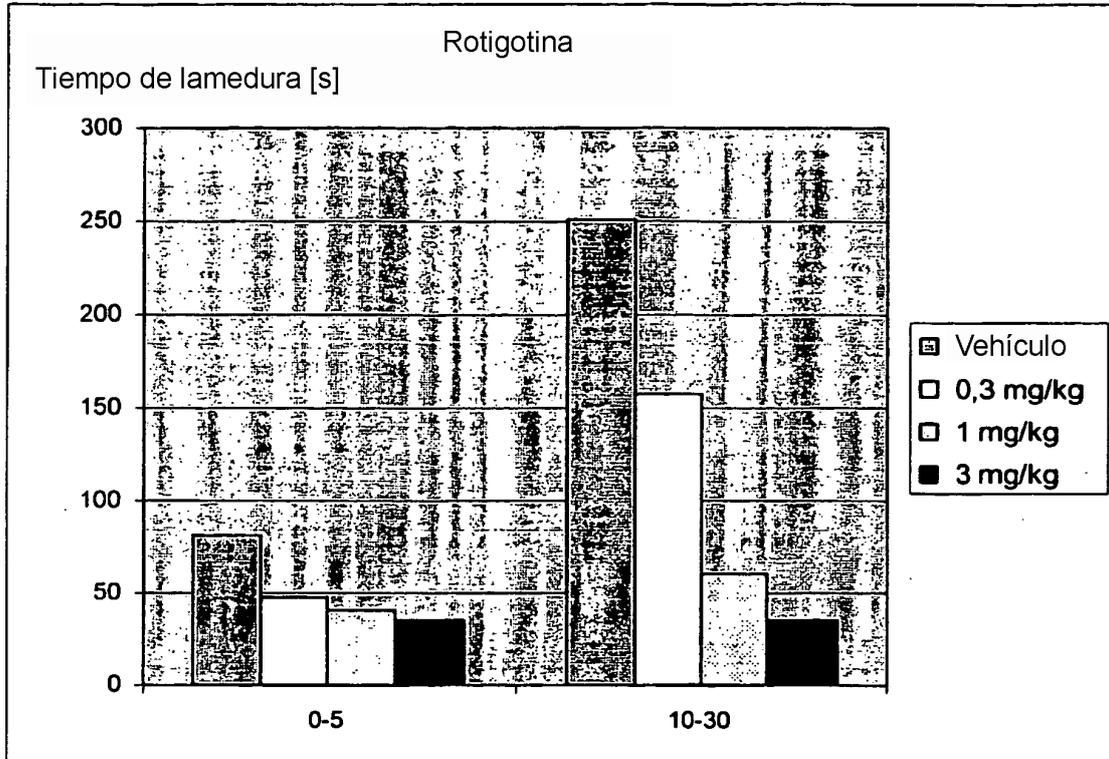


Figura 3

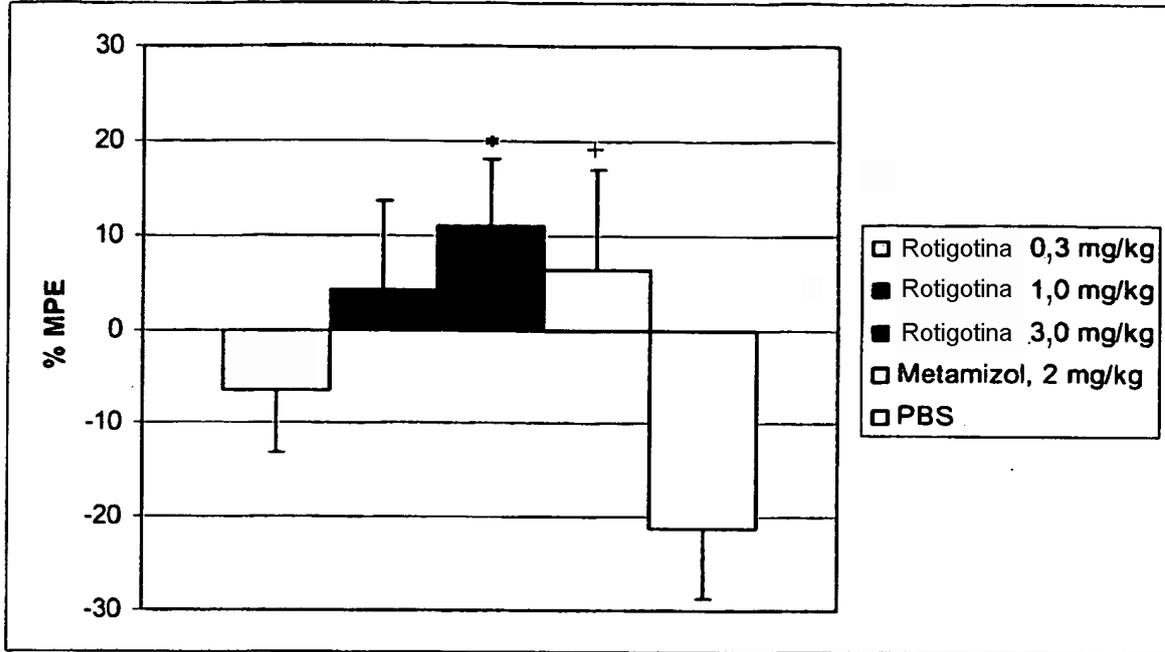


Figura 4

