

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 146**

51 Int. Cl.:

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/27 (2006.01)

A61K 31/4453 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

A61P 25/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.10.2004 E 04790551 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2012 EP 1677787**

54 Título: **Combinaciones de agentes abridores de los canales de potasio y de agentes inhibidores de los canales de sodio o de sustancias activas que influyen sobre los canales de sodio para el tratamiento de algias**

30 Prioridad:

23.10.2003 DE 10349729

16.12.2003 DE 10359335

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

17.04.2013

73 Titular/es:

**MEDA PHARMA GMBH & CO. KG (100.0%)
BENZSTRASSE 1
61352 BAD HOMBURG, DE**

72 Inventor/es:

**HERMANN, ROBERT;
LOCHER, MATHIAS;
SZELENYI, ISTVAN y
BRUNE, KAY**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 401 146 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

Combinaciones de agentes abridores de los canales de potasio y de agentes inhibidores de los canales de sodio o de sustancias activas que influyen sobre los canales de sodio para el tratamiento de algias

5 El invento se refiere a unas combinaciones de medicamentos a base del agente abridor de los canales de potasio flupirtina y de agentes inhibidores de los canales de sodio tomados del conjunto que comprende tolperisona y sus compuestos análogos eperisona o silperisona, o sus sales utilizables farmacéuticamente, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de algias (es decir estados de dolor), que van acompañadas de un tono muscular aumentado.

10 Una serie de diferentes enfermedades dolorosas van acompañadas en algunos casos de un tono aumentado de los músculos del esqueleto, el desarrollo del dolor es provocado por inflamaciones en la articulación, y como consecuencia de ello resulta una actitud dolorida, que con frecuencia está acompañada de espasmos musculares dolorosos. La terapia de tales enfermedades comprende p.ej. benzodiazepinas, las cuales, sin embargo, contienen un manifiesto potencial adictivo y con ello están limitadas en cuanto a su empleo. El tratamiento de la enfermedad que constituye su fundamento, la inflamación reumatoide, no da como resultado con frecuencia unos correspondientes éxitos terapéuticos satisfactorios. Por lo tanto, está indicada con frecuencia la administración adicional de agentes analgésicos y/o relajadores de los músculos del esqueleto.

15 Los agentes relajadores de los músculos que actúan sobre el sistema nervioso central son empleados en la práctica clínica con el fin de aliviar un tono muscular anormalmente aumentado en unos pacientes, que padecen de espasmos musculares dolorosos y/o de rigidez en el caso de enfermedades reumatoideas o de espasmos en conexión con enfermedades neurológicas. Se encuentran en el mercado una serie de correspondientes sustancias activas, cuya eficacia clínica es sin embargo con frecuencia dudosa o está limitada por unos efectos secundarios indeseados.

20 Una clase de tales sustancias activas la constituyen las sustancias que inhiben a los canales de Na⁺. A esta clase pertenece por ejemplo la sustancia diclofenaco, que se emplea como agente analgésico (Kuo y colaboradores, Mol. Pharmacology 2000 nº 57 1: 135 - 143). Existen indicios acerca de que éstas están en situación de provocar un tono muscular aumentado. Se pudo mostrar que el propofol, en unas concentraciones clínicamente relevantes, actúa de una manera manifiestamente inhibitoria sobre los canales de sodio del sarcolema. Este mecanismo podría contribuir a la reducción del tono muscular (Haeseler y colaboradores, Anesth Analg 2001; 92: 1192-8). Se pudo mostrar asimismo que la inhibición de los canales de N⁺ da lugar a la inhibición de la segregación de neurotransmisores en los terminales presinápticos (Obrenovitch, Int Rev Neurobiol 1997;40:109-35). La sustancia activa neuroprotectora riluzol en una sustancia inhibitoria de los canales de sodio y una sustancia anti-excitotóxica, que se emplea para la tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica. Kennel y colaboradores (J Neurol Sci 2000; 180:55-61) pudieron mostrar hace poco tiempo que el riluzol retrasa de una manera significativa el comienzo de la parálisis y decelera el progreso de los parámetros funcionales en vinculación con la fuerza muscular en un modelo de ratones de la enfermedad de las motoneuronas. La metilexina, que es una sustancia antiarrítmica y antimiotónica, bloquea a los canales de sodio de los músculos del esqueleto (Duranti y colaboradores, Eur J Med Chem 2000; 35: 147-56) y provoca la hiperexcitabilidad de los músculos del esqueleto en un modelo en ratón de la miotonía hereditaria (De Luca y colaboradores, J Pharmacol Exp Ther 1997; 282:93-100). La importante función de los canales de sodio de los músculos del esqueleto en el caso de la conservación del tono normal es demostrada por el hecho de que unas mutaciones en el gen para la subunidad α del canal de Na⁺ inducido por tensión (SCN4A) podían ser puestas en vinculación con una miotonía no distrófica heredada. De manera interesante, la miotonía se relajaba espectacularmente al recibir la administración de la sustancia inhibitoria de los canales de Na⁺ Flecai nid (Rosenfeld y colaboradores, Ann Neurol 1997; 42:811-4).

45 La tolperisona es un agente relajador muscular que actúa sobre el sistema central con una compatibilidad clínica relativamente buena. Hasta ahora, relativamente pocas publicaciones se ocupan del mecanismo de acción de los compuestos similares a la tolperisona. La tolperisona reprime la transmisión del reflejo de un segmento espinal y reduce eficazmente la transmisión de los nervios aferentes, inducida por fibras C tanto *in vivo* como también *in vitro* (Farkas y colaboradores, Neurobiology 1997; 5:57-58). En comparación con la lidocaína, que es un agente anestésico local, la sustancia actúa menos bloqueando la transmisión de las fibras A. Su efecto más característico es la fuerte inhibición de los reflejos espinales mono- y polisinápticos (Farkas y colaboradores en Neurobiology 1997; 5:57-58, Kocsis y colaboradores en Acta Pharm Hung 2002;72{1}:49-61, Okada y colaboradores en Jpn J Pharmacol 2001; 86:134-136). Ono y colaboradores (en J Pharmacobio Dynam 1984; 7:171-178) pudieron mostrar que la tolperisona muestra *in vitro* un efecto similar al de un agente anestésico local ("estabilizando a las membranas") tanto en motoneuronas como también en aferentes primarios *in vivo*, como también sobre los nervios periféricos en el caso de ratas. El efecto de la tolperisona parece ser similar al de la lidocaína, de la que se conoce que ella actúa como una sustancia inhibitoria de los canales de sodio dependientes de tensión (Strathmann 2002, www.ifap-index.de/bda/hausarzt/19-2002/64-83.pdf). Se pudo mostrar que la tolperisona, de manera similar a la lidocaína, bloquea las corrientes sensibles a tetrodotoxina (TTX) y resistentes a TTX y de esta manera se asemeja a un efecto inhibitor sobre ambos tipos de los canales de sodio dependientes de tensión (Bastigkeit, MMW-Forschr

Med 2000; 142: 50-51, Farkas y colaboradores, 2000, <http://www.asso.univ-paris5.fr/ewcbr/Francais/EWCBR2000/Abstracts/ABST126.htm>; Kocsis y colaboradores, en Acta Pharm Hung 2002;72(1):49-61). En este caso, probablemente el mecanismo de acción de la tolperisona es algo diferente que el de la lidocaína. Existen además unos indicios de que la tolperisona disminuye la permeabilidad al sodio. Este efecto podría ser responsable del efecto reductor de la excitabilidad de la tolperisona y por consiguiente podría ser responsable del efecto antiespástico, que pudo ser documentado en observaciones clínicas (Hinck y Koppenhofer, Gen Physiol Biophys 2001; 20:413-29). Adicionalmente, en unos experimentos de pinza de voltaje en neuronas de caracol se pudo mostrar que la tolperisona y sus compuestos análogos inhiben a corrientes de calcio dependientes de tensión (Novalies-Li y colaboradores, Eur J Pharmacol 1989; 168:299-305). Unos compuestos análogos a la tolperisona tales como eperisona y silperisona, mostraron un comportamiento similar en unos experimentos electrofisiológicos. Así, se pudo mostrar p.ej. que la silperisona disminuye la permeabilidad al sodio (Doring y Koppenhofer, Gen Physiol Biophys 2001; 20:157-73). A partir de esto se puede sacar la conclusión de que estas sustancias podrían disminuir el tono de los músculos espásticos del esqueleto.

En unos estudios clínicos se pudo mostrar además que estas sustancias pueden aliviar espasmos dolorosos que van acompañadas de enfermedades neurológicas o reumatoides. Se describió que la tolperisona se emplea de una manera eficaz en el tratamiento de espasmos musculares (Pratzel y colaboradores, Pain 1996; 67:417-25). Algunos derivados de la tolperisona p.ej. la eperisona, mostraron asimismo una eficacia en el caso del tratamiento de espasmos musculares dolorosos (Bose, Methods Find Exp Clin Pharmacol 1999; 21:209-13). En determinadas condiciones patológicas, las neuronas se encuentran en un estado de despolarización constante, de manera tal que sus canales de sodio reaccionan de una manera más sensible frente al efecto inhibitor de determinadas sustancias. De esta manera, se establece la posibilidad de aliviar espasmos musculares y un dolor con un perfil favorable de efectos secundarios. Unos datos más recientes apuntan a que la tolperisona y sus compuestos análogos actúan inhibiendo selectivamente sobre los canales de sodio dependientes de tensión. Este mecanismo podría ser responsable de su efecto supresor de reflejos espinales y relajador de los músculos. Adicionalmente, esta propiedad podría dar lugar al efecto aliviador del dolor que, a causa de las pequeñas diferencias observadas, podría estar libre de efectos secundarios, al contrario que la lidocaína.

Otra clase de sustancias relajadoras de los músculos la forman los agentes abridores de los canales de potasio. A ellas pertenece por ejemplo la flupirtina procedente de una clase de triaminopiridinas, que se emplea como agente analgésico no opioide con propiedades relajadoras de los músculos. Se pudo mostrar que la flupirtina disminuye el tono de los músculos del esqueleto cuando se emplea en unas dosis, que son comparables con las del efecto antinociceptivo (Nickel y colaboradores, Arzn Forsch/Drug Res 1990a; 40:909-11). Puesto que el diazepam y otras benzodiazepinas se emplean frecuentemente como agentes relajadores de los músculos, era evidente comparar las propiedades farmacodinámicas de la flupirtina con las de las benzodiazepinas. En unos estudios de fijación a receptores no se comprobó hasta llegar a una concentración de 10 $\mu\text{mol/l}$ ninguna afinidad para el [^3H]flunitrazepam específico (Nickel y colaboradores, Arzn Forsch/Drug Res 1990b; 40:905-908). En relación con las modificaciones de la EEG (electroencefalografía) se pudieron comprobar manifiestas diferencias en los perfiles, que son inducidos por la flupirtina o respectivamente por las benzodiazepinas (Nickel, Postgrad Med J 1987; 63:19-28). Unas investigaciones electrofisiológicas mostraron que la flupirtina influye sobre la transmisión GABAérgica mediante una potenciación del efecto del GABA (Weiser y colaboradores, Arch Pharmacol 1992; 346 (suplemento):R22). Unos datos procedentes de análisis *in vitro* e *in vivo* permiten suponer que la flupirtina se comporta igual que un agente antagonista funcional del N-metil-D-aspartato (NMDA). A partir de esto se podría sacar la conclusión de que este mecanismo podría participar en el efecto relajador de los músculos de la flupirtina (Schwarz y colaboradores, Neuroreport 1994; 5:1981-4). Unas investigaciones más recientes muestran que la flupirtina activa a los canales de potasio independientes de tensión (Komhuber y colaboradores, J Neural Transm 1999; 106:857-67). Este efecto abridor de los canales de potasio de la flupirtina podría ser responsable de su efecto analgésico y relajador de los músculos del esqueleto.

El descrito estado de la técnica muestra con claridad que ciertamente hay una serie de sustancias, que se emplean para el tratamiento de algias con un tono muscular aumentado. Así, por ejemplo, una combinación de flupirtina y diclofenaco se emplea para el tratamiento de algias en los casos de una artrosis y de una artritis (documento de patente europea EP-A-0 189 788). Existen sin embargo frecuentemente unas limitaciones establecidas por unos efectos secundarios indeseados. Así, por ejemplo, la flupirtina, en el caso de una dosificación más alta, muestra efectos neurotóxicos tales como somnolencia y trastorno de la coordinación. La tolperisona no muestra ningún efecto secundario indeseado grave pero su eficacia y su duración del efecto en el caso de la relajación de los músculos no son satisfactorias, posiblemente debido a la biodisponibilidad relativamente pequeña y al corto período de tiempo de semivida (semidescomposición) en un ser humano (Ito y colaboradores, Arch Int Pharmacodyn Ther 1985; 275:105-22, Matsunaga y colaboradores, Jpn J Pharmacol 1997; 73:215-20).

Una misión de este invento es, por lo tanto, la puesta a disposición de un medicamento destinado al tratamiento de algias, que van acompañadas de un tono muscular aumentado, que muestre, junto con un efecto comparable, menores efectos secundarios y que a igualdad de dosis tenga una eficacia aumentada.

Esto pudo ser establecido conforme al invento mediante la nueva combinación del agente abridor de los canales de potasio flupirtina y de un agente inhibidor de los canales de sodio, tomado del conjunto que comprende tolperisona y sus compuestos análogos eperisona o silperisona, o de sus sales utilizables farmacéuticamente.

5 Se pudo mostrar que mediante la combinación de sustancias activas que inhiben a los canales de sodio o que influyen sobre ellos y de un agente abridor de los canales de potasio se aumenta el efecto relajador de los músculos.

Como sustancias que inhiben a los canales de Na⁺ o que influyen sobre ellos, se emplean tolperisona o sus compuestos análogos eperisona y silperisona, así como sus sales utilizables farmacéuticamente. Como agente abridor de los canales de potasio se expone la flupirtina.

10 Mediante la combinación conforme al invento, el tratamiento de algias, que van acompañadas de un tono muscular aumentado, resulta más efectivo y seguro. La combinación de sustancias que inhiben a los canales de Na o que influyen sobre ellos y de la flupirtina conduce a un efecto terapéutico aumentado o a una compatibilidad mejorada. Por ejemplo, se pudo mostrar que el efecto relajador de los músculos de la flupirtina puede ser reforzado por unas sustancias activas que inhiben a los canales de Na o que influyen sobre ellos, tales como la tolperisona, y a la inversa. Es sin embargo sorprendente e inesperado para un experto en la especialidad, en particular, el efecto de que la acción relajadora de los músculos del esqueleto de la flupirtina es reforzada de un modo superior al aditivo por la tolperisona, y a la inversa. Al contrario de esto, la neurotoxicidad de la flupirtina no es reforzada por la tolperisona.

20 La combinación de ambas sustancias se puede emplear para el tratamiento de algias en el caso de enfermedades de la musculatura del esqueleto, que van acompañadas de una hipermiotonia y de una movilidad restringida, en particular las que son provocadas por lesiones de la médula espinal, osteoporosis, artritis y estados de rigidez/convulsivos. Además, ella es eficaz en el caso de algias con las siguientes génesis: dolores lumboisquiales, neuralgias, una artritis, enfermedades del sistema circulatorio periférico, trastornos climatéricos de los músculos y de los vasos, un trismo, dolores de cabeza miógenos, enfermedades reumáticas, que van acompañadas de una hipertonia de los músculos, espasmos, dolor, síntomas de inflamación y movilidad restringida, esclerosis múltiple y en el tratamiento postoperatorio de pacientes traumáticos, así como para el tratamiento del síndrome de paraparesis espástica inferior: un paraespasmo inferior, una mielitis transversal, esclerosis múltiple, paraplejia espástica inferior heredable (paraplejia de Stuenkel), trastornos de la circulación sanguínea espinal, parálisis cerebral con paresis espástica inferior, una tetraparesis en el caso de una mielopatía cervical, una displasia vertebral, un dolor de cabeza por tensión y una braquialgia cervical.

Ejemplos farmacológicos

1: Efecto relajador de los músculos sobre la rigidez muscular inducida por reserpina en ratas

Resultados

35 Tanto la flupirtina como también la tolperisona disminuyen la rigidez de los músculos del esqueleto inducida por la reserpina de un modo dependiente de la dosis en ratas despiertas. La DE₅₀ (dosis eficaz del 50 %) por vía intraperitoneal (i.p.) para la flupirtina estaba situada en 6,45 mg/kg. El valor de la DE₅₀ para la tolperisona era de 32,4 mg/kg i.p.

Los resultados de las Tablas 1 y 2 muestran con claridad que, de un modo sorprendente, el efecto relajador de los músculos del esqueleto de la flupirtina es reforzado de un modo superior al aditivo por la tolperisona, y a la inversa.

40 Tabla 1. Efecto de la flupirtina administrada por vía intraperitoneal en combinación con la tolperisona sobre la rigidez de los músculos del esqueleto inducida por la reserpina en ratas despiertas

| Tratamiento | | Relajación de los músculos (%) | |
|--------------------|--------------------------|--------------------------------|--------|
| | | calculada | medida |
| Flupirtina 5 mg/kg | + Tolperisona 12,5 mg/kg | 52,2 | 71,1* |
| Flupirtina 5 mg/kg | + Tolperisona 25 mg/kg | 75,4 | 90,7* |
| Flupirtina 5 mg/kg | + Tolperisona 50 mg/kg | 121,0 | 163,2* |

Tabla 2. Efecto de la flupirtina administrada por vía intraperitoneal en combinación con la flupirtina sobre la rigidez de los músculos del esqueleto inducida por la reserpina en ratas despiertas

| Tratamiento | | Relajación de los músculos (%) | |
|----------------------|----------------------|--------------------------------|--------|
| | | calculada | medida |
| Tolperisona 25 mg/kg | + Flupirtina 1 mg/kg | 44,7 | 60,2* |
| Tolperisona 25 mg/kg | + Flupirtina 3 mg/kg | 60,0 | 81,4* |
| Tolperisona 25 mg/kg | + Flupirtina 5 mg/kg | 75,4 | 92,1* |

Descripción del ensayo

- 5 Unas ratas machos de la raza Sprague-Dawley con un peso de 200 - 220 g se mantuvieron en grupos de dos en condiciones normales (temperatura 22°C, humedad 40-60 %) sin restricción de la nutrición ni del agua. Una iluminación estaba presente desde las 6 a las 18 horas. Los experimentos fueron autorizados por el Comité local de salud de los animales, que es responsable de la protección y del empleo correcto de animales de ensayo.

- 10 La tanda experimental ya fue descrita con detalle (Nickel y colaboradores, Arzn Forsch/Drug Res 1997; 47:1081-6). Expuesto de un modo breve, la rigidez muscular se midió en los músculos del esqueleto, midiéndose consecutivamente la resistencia de los músculos flexor y extensor, que actúan de modo opuesto al estirar y al doblar el pie en la articulación. Las diferencias de presión, que son producidas por el movimiento del pie, fueron registradas de un modo continuo. Las señales fueron evaluadas con ayuda de un programa de ordenador personal, que ha calculado los valores de la resistencia de los músculos flexor y extensor en el pie a lo largo de unos periodos de tiempo de 10 min.

Las sustancias activas fueron formuladas recientemente cada día y se administraron a las 16 h después de la inyección de reserpina (2 mg/kg, por vía intraperitoneal) simultáneamente i.p. en diferentes dosis.

El análisis estadístico de las diferencias entre los valores calculados y medidos se llevó a cabo mediante un ANOVA de una sola vía. Los asteriscos (*) designan al nivel significativo $p < 0,01$.

- 20 2. Investigaciones del tono de los músculos del esqueleto de ratones en el denominado "ensayo de la rejilla inclinada, (en inglés *inclined screen test*)"

Resultados

Los sorprendentes resultados del Ejemplo 1 pudieron ser verificados de un modo convincente en un experimento con ratones.

- 25 Tanto la flupirtina como también la tolperisona disminuyen el tono de los músculos del esqueleto de un modo dependiente de la dosis en ratones despiertos y ofrecen de esta manera una conclusión acerca de su efecto relajador muscular. La DE_{50} intraperitoneal (i.p.) para la flupirtina está situada en 10,8 mg/kg. El valor de la DE_{50} para la tolperisona es de 51,0 mg/kg i.p.
- 30 Los resultados de las Tablas 3 y 4 muestran con claridad que en el caso de una administración simultánea por vía i.p. de diferentes dosis de flupirtina y tolperisona, el efecto relajador de los músculos del esqueleto de la flupirtina es reforzado de modo superior al aditivo por la tolperisona y a la inversa.

Tabla 3. Efecto de la flupirtina administrada por vía intraperitoneal en combinación con la tolperisona sobre el tono de los músculos del esqueleto de ratones despiertos

| Tratamiento | | Número de animales que caen desde el plano inclinado en (%) | |
|--------------------|--------------------------|---|--------|
| | | calculado | medido |
| Flupirtina 1 mg/kg | + Tolperisona 12,5 mg/kg | 14 | 54* |
| Flupirtina 1 mg/kg | + Tolperisona 25 mg/kg | 28 | 62* |
| Flupirtina 1 mg/kg | + Tolperisona 50 mg/kg | 54 | 75* |

35 Tabla 4. Efecto de la tolperisona administrada por vía intraperitoneal en combinación con la flupirtina sobre el tono de los músculos del esqueleto de ratones despiertos

| Tratamiento | | Número de animales que caen desde el plano inclinado en (%) | |
|----------------------|----------------------|---|--------|
| | | calculado | medido |
| Tolperisona 25 mg/kg | + Flupirtina 1 mg/kg | 28 | 50* |
| Tolperisona 25 mg/kg | + Flupirtina 3 mg/kg | 37 | 60* |
| Tolperisona 25 mg/kg | + Flupirtina 5 mg/kg | 46 | 70* |

Descripción del ensayo

5 Unas ratas machos de la raza NMRI con un peso de 200 - 220 g se mantuvieron en grupos de cuatro en condiciones normales (temperatura 22°C, humedad 40-60 %) sin restricción de la nutrición ni del agua. Una iluminación estaba presente desde las 6 a las 18 horas. Todos los experimentos fueron autorizados por el Comité local de salud de los animales, que es responsable de la protección y del empleo correcto de animales de ensayo.

10 Como modelo farmacológico, que hace posible la predicción acerca de las propiedades relajadoras de los músculos, se empleó el denominado "ensayo de la rejilla inclinada en 30 grados" (en inglés "30 degrees inclined screen test" (Simiand y colaboradores, Arch Int Pharmacodyn Ther 1989; 297:272-85). La rejilla inclinada se compone de un bastidor de madera con una rejilla de alambre de mallas, que puede ser inclinada en un ángulo arbitrario (aquí: 80°). La parte inferior de la rejilla se encuentra en 15 cm por encima de la mesa. Los animales son colocados sobre la rejilla inclinada, y se observa su capacidad para mantenerse sobre la rejilla inclinada, a lo largo de un período de tiempo de 30 s. Se recuenta el número de los animales que caen desde la rejilla, y se calcula su proporción en el número total de cada grupo.

15 Las sustancias activas fueron formuladas recientemente cada día y 1 h antes del comienzo del experimento fueron administradas por vía i.p. en diferentes dosis para el análisis del tono de los músculos del esqueleto.

El análisis estadístico de las diferencias entre los valores calculados y medidos se llevó a cabo mediante un ANOVA de una sola vía. Los asteriscos (*) designan el nivel significativo $p < 0,01$.

3. Posibles efectos neurotóxicos de las sustancias, medido en el ensayo de la barra rotatoria (en inglés "rotating rod") en ratas

20 Las sustancias que actúan sobre el sistema nervioso central pueden tener unos efectos secundarios neurotóxicos, mediante los cuales se podría restringir su empleo terapéutico. Los resultados de las Tablas 5 y 6 muestran con claridad que la coordinación motriz es influida de un modo aditivo por la combinación de flupirtina y tolperisona. Un efecto superior al aditivo no se puede observar, es decir que la combinación de flupirtina + tolperisona no conduce al aumento de efectos indeseados sobre el sistema nervioso central.

25

Tabla 5. Efecto de la flupirtina administrada por vía intraperitoneal en combinación con la tolperisona sobre la coordinación motriz de ratas con ayuda del ensayo de la barra rotatoria (en inglés "rotating rod")

| Tratamiento | | Número de animales que caen desde el plano inclinado en % | |
|--------------------|--------------------------|---|--------|
| | | calculado | medido |
| Flupirtina 1 mg/kg | + Tolperisona 12,5 mg/kg | 38 | 42 |
| Flupirtina 1 mg/kg | + Tolperisona 25 mg/kg | 50 | 49 |
| Flupirtina 1 mg/kg | + Tolperisona 50 mg/kg | 70 | 67 |

30

Tabla 6. Efecto de la tolperisona administrada por vía intraperitoneal en combinación con la flupirtina sobre la coordinación motriz de ratas con ayuda del ensayo de la barra rotatoria (en inglés "rotating rod")

| Tratamiento | | Número de animales que caen desde el plano inclinado en (%) | |
|----------------------|----------------------|---|--------|
| | | calculado | medido |
| Tolperisona 25 mg/kg | + Flupirtina 1 mg/kg | 49 | 50 |
| Tolperisona 25 mg/kg | + Flupirtina 3 mg/kg | 57 | 50 |
| Tolperisona 25 mg/kg | + Flupirtina 5 mg/kg | 66 | 57 |

Descripción del ensayo

35 Unas ratas machos de la raza Sprague-Dawley con un peso de 200 - 220 g se mantuvieron en grupos de dos en condiciones normales (temperatura 22°C, humedad 40-60 %) sin restricción de la nutrición ni del agua. Una iluminación estaba presente desde las 6 a las 18 horas. Los experimentos fueron autorizados por el Comité local de salud de los animales, que es responsable de la protección y del empleo correcto de animales de ensayo.

40 La coordinación motriz y el balance de los animales se analizaron en el denominado "ensayo de la barra rotatoria" (en inglés "rotating rod test") (Jones y Roberts, J Pharm Pharmacol 1968; 20:302-304). Los animales son colocados sobre una barra rotatoria (con un diámetro de 10 cm; y una longitud de 60 cm; a 5 rpm) y después de un período de tiempo de 2 minutos se recuenta el número de los animales que han permanecido sobre la barra. Las sustancias activas se formularon recientemente cada día y se

administraron 30 min antes del comienzo de los experimentos simultáneamente por vía intraperitoneal en diferentes dosis.

5 Los experimentos descritos muestran inequívocamente los efectos de la combinación de flupirtina y tolperisona. A partir de los comparables mecanismos de acción de los agentes abridores de los canales de potasio y de las sustancias que inhiben a los canales de sodio o que influyen sobre ellos, se puede deducir el mismo efecto positivo de otras combinaciones de sustancias de esta clase de sustancias.

10 Las combinaciones de sustancias activas que inhiben a los canales de Na⁺ o que influyen sobre ellos, tomadas del conjunto que comprende tolperisona o sus compuestos análogos eperisona o silperisona, o de sus sales utilizables farmacéuticamente y de la flupirtina y sus sales utilizables farmacéuticamente, se pueden administrar en todas las formas de presentación orales, enterales, rectales, linguales, intravenosas, intramusculares, intraperitoneales, transdérmicas, subcutáneas o intracutáneas. Unas formas de presentación orales preferidas son por ejemplo
15 tabletas, tabletas revestidas con películas, grageas, cápsulas duras, cápsulas blandas, tabletas para mascar, tabletas para chupar, un jarabe, formulaciones con liberación controlada (p.ej. una formulación doble, o una formulación retardada), gránulos comprimidos (pellets), tabletas para mascar o granulados solubles. Como otras formas de presentación entran en consideración, por ejemplo: soluciones para inyección, suspensiones, supositorios, cremas, pomadas, geles, formas de aplicación por vía transdérmica, e implantes sub- o intracutáneos.

20 Las sustancias se pueden administrar al mismo tiempo, consecutivamente o en una combinación fija. Ellas se pueden administrar en común en una forma de presentación o en dos formas de presentación, que pueden ser iguales o diferentes. Ellas se pueden administrar al mismo tiempo (simultáneamente) o consecutivamente, o bien brevemente unas tras de otras o con mayores intervalos de tiempo, p.ej. la flupirtina por la noche y la tolperisona por la mañana.

25 Las sustancias activas se pueden administrar diariamente entre 1 y 8 veces por día, en una cantidad suficiente con el fin de conseguir el efecto deseado. De manera preferida, las sustancias activas se administran de una vez hasta cuatro veces por día.

La dosis diaria debería estar situada en coincidencia con la cantidad permitida de las sustancias empleadas en cada caso en la combinación. Ésta está situada para la combinación preferida, por ejemplo, entre 150 y 450 mg/día de tolperisona en el caso de una persona adulta, y de flupirtina a razón de 100 - 800 mg/día, de manera preferida entre
30 200 y 400 mg/día.

REIVINDICACIONES

1. Uso de flupirtina en combinación con tolperisona o sus compuestos análogos eperisona o silperisona, o de sus sales utilizables farmacéuticamente, para la producción de un medicamento destinado al tratamiento de algias, que van acompañadas de un tono muscular aumentado.
- 5 2. Uso de flupirtina en combinación con tolperisona o sus compuestos análogos eperisona o silperisona, o de sus sales utilizables farmacéuticamente según la reivindicación 1, **caracterizado porque** en el caso de las algias se trata de neuralgias.
- 10 3. Uso de flupirtina en combinación con tolperisona o sus compuestos análogos eperisona o silperisona, o de sus sales utilizables farmacéuticamente según la reivindicación 1, **caracterizado porque** en el caso de las algias se trata de una artritis o artrosis.
4. Uso de flupirtina en combinación con tolperisona o sus compuestos análogos eperisona o silperisona, o de sus sales utilizables farmacéuticamente según la reivindicación 1, **caracterizado porque** en el caso de las algias se trata de un dolor de cabeza por tensión, crónico o episódico.
- 15 5. Uso de flupirtina en combinación con tolperisona o sus compuestos análogos eperisona o silperisona, o de sus sales utilizables farmacéuticamente según la reivindicación 1, **caracterizado porque** en el caso de las algias se trata de un síndrome de paraparesis espástica inferior (p.ej. un paraespasmo inferior, una mielitis transversal, esclerosis múltiple, paraplejia espástica inferior heredable (paraplejia de Stuenkel), trastornos de la circulación sanguínea espinal, parálisis cerebral con paresis espástica inferior).
- 20 6. Uso de flupirtina en combinación con tolperisona o sus compuestos análogos eperisona o silperisona, o de sus sales utilizables farmacéuticamente según la reivindicación 1, **caracterizado porque** en el caso de las algias se trata de una tetraparesis en el caso de una mielopatía cervical, una braquialgia cervical o una displasia vertebral.
7. Uso de flupirtina en combinación con tolperisona o sus compuestos análogos eperisona o silperisona, o de sus sales utilizables farmacéuticamente según la reivindicación 1, **caracterizado porque** en el caso de las algias se trata de la enfermedad de Parkinson.
- 25 8. Uso de flupirtina en combinación con tolperisona o sus compuestos análogos eperisona o silperisona, o de sus sales utilizables farmacéuticamente según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el medicamento es apropiado para la administración por vía oral, rectal, intravenosa, transdérmica, sub- o intracutánea.