

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 416 723**

51 Int. Cl.:

A61K 31/51 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2008 E 08801937 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2013 EP 2207569**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que contienen benfotiamina y gabapentina**

30 Prioridad:

09.10.2007 EP 07019693

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

02.08.2013

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
POSTFACH
64271 DARMSTADT, DE**

72 Inventor/es:

**BONKE, DIETER;
MEDINA-SANTILLÁ, ROBERTO y
REYES-GARCIA, GERARDO**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 416 723 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

Composiciones farmacéuticas que contienen benfotiamina y gabapentina

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen benfotiamina y gabapentina, el proceso para su preparación y su uso para el tratamiento y prevención de afecciones y enfermedades seleccionadas entre el grupo compuesto por afecciones dolorosas de origen neuropático.

Antecedentes de la invención

10 Las mezclas de dos fármacos analgésicos se utilizan a menudo en terapia en un intento por producir efectos analgésicos mayores al tiempo que se reducen los efectos secundarios. Además, la multiplicidad de mecanismos implicados en el dolor (Millan, M.J.: Prog. Neurobiol. 57: 1-164 (1999)) sugiere que la politerapia puede mejorar el tratamiento del dolor. Experimentos previos en animales han demostrado que las vitaminas B₁ (tiamina), B₆ (piridoxina) y B₁₂ (cianocobalamina) y su combinación tienen actividad antinociceptiva frente al dolor inducido por productos químicos y por calor (Bartoszyk, G.D. y Wild, A.: Neurosci. Lett. 101: 95-100 (1989); Franqa, D.S. y col.: Eur. J. Pharmacol. 421: 157-164 (2001); Reyes-Garcia, G. y col.: Proc. West. Pharmacol. Soc. 44: 139-140 (2001);
15 Reyes-Garcia, G., y col.: Proc. West. Pharmacol. Soc. 45: 144-146 (2002)).

Además, la administración individual de vitaminas B₁ y B₆, así como la riboflavina, produce antinocicepción en el dolor inducido por ácido acético o en el dolor inducido por estimulación eléctrica supramaximal de fibras C aferentes (Franqa, D.S. y col.: Eur. J. Pharmacol. 421: 157-164 (2001); Jurna, I. y col.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 585: 492-495 (1990)). Por el contrario, también se han observado resultados negativos. La vitamina B₁₂ no era capaz de producir antinocicepción en este modelo (Franqa, D.S. y col.: Eur. J. Pharmacol. 421: 157-164 (2001)). Previamente se ha descrito un resultado similar en el fracaso de la vitamina B₁₂ para producir antinocicepción en diversos modelos del dolor (Eschaliere, A., y col.: Psychopharmacol. 8: 228-231 (1983). Además, ni la vitamina B₆ ni la B₁₂ eran capaces de reducir el dolor neuropático en ratas (Misumi, J. y col.: Arch. Toxicol. 56: 204-206 (1985)). Asimismo, la benfotiamina ha mostrado su eficacia terapéutica en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa en seres humanos y en modelos de dolor neuropático en ratas (Simeonov, S. y col., Folia Med. (Plovdiv); 39: 5-10 (1997); Sanchez-Ramirez, G. M., Eur. J. Pharmacol., 530: 48-53 (2006)).

Se demostró un sinergismo en las acciones antialodínica, antinociceptiva o analgésica para las combinaciones de gabapentina, diclofenaco, dexametasona o ketorolaco con un complejo de vitamina B compuesto por tiamina, vitamina B₆ y vitamina B₁₂ (Reyes-Garcia, G., y col., Proc. West Pharmacol. Soc., 46: 91-94 (2003); Medina-Santillan, R. y col., Proc. West Pharmacol. Soc., 47:109-112, (2004); Rocha-Gonzalez, H. y col., Proc. West Pharmacol. Soc., 47: 84-87 (2004); Grandos-Soto, V. y col., Proc West Pharmacol. Soc., 47:92-94 (2004); Reyes-Garcia G., y col. Proc. West Pharmacol. Soc.; 45:147-149 (2002); Caram-Salas N. L. y col., Proc. West Pharmacol. Soc., 47: 88-91 (2004); Medina-Santillan, R. y col., Proc. West Pharmacol. Soc., 47: 95-99 (2004)).

35 Gabapentina, un análogo estructural del ácido γ -aminobutírico (GABA), es un anticonvulsivo utilizado de forma eficaz para el tratamiento de convulsiones parcialmente resistentes al tratamiento con y sin convulsiones tónico-clónicas generalizadas secundarias (Burgey, G.K., y col.: Neurol. 49: 739-745 (1997)). En diversos estudios se indica que, a pesar de su actividad antiepiléptica, la gabapentina es un agente antihiperalgésico eficaz. La administración sistémica o intratecal de gabapentina atenúa los comportamientos nociceptivos en animales y el dolor en humanos surgido tras una lesión nerviosa periférica (Xiao, W.-Y. y Bennett, G.J.: Anesth. Analg. 2: 267-270 (1996); Shimoyama, M., y col.: Neurosci Lett. 222: 65-67 (1997); Gillin, S. y Sorkin, L.S.: Anesth. Analg. 86: 111-116 (1997); Hwang, J.H. y Yaksh, T.L.: Regional Anesth. 22: 249-256 (1997); Chapman, V., y col.: Pain 75: 261-293 (1998); Pan, H.-L., y col.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 288: 1026-1030 (1999); Chizh, B.A., y col.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 362: 197-200 (2000); Kaneko, M., y col.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 292: 743-751 (2000)).

45 Sin embargo, se observa una incidencia considerable de efectos secundarios inducidos por gabapentina a dosis que producen alivio del dolor neuropático en humanos (Mellick, G.A. y Mellick, L.B.: J. Pain Symp. Manage. 10: 265-266 (1995); Rosner, H., y col.: Clin. J. Pain 12: 56-58 (1996); Rowbotham, M., y col.: JAMA 280: 1837-1842 (1998); Rice, A.S.C. y Maton, S.: Pain 94: 215-224 (2001). En diversos estudios realizados en ratas se ha examinado la incidencia de efectos secundarios para este fármaco en el alivio del dolor neuropático (Chen, S.R., y col.: Anesthesiology 92: 500-506 (2000); Field, M.J., y col.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 303: 730-735 (2002)).

50 Por tanto, puesto que continua existiendo la necesidad de tratamientos ventajosos, un objetivo preferido de la presente invención era proporcionar nuevas composiciones farmacéuticas para el tratamiento y prevención de afecciones y enfermedades, como afecciones dolorosas de origen neuropática, con menos efectos secundarios y mejor cinética a dosis más bajas.

La descripción de las publicaciones mencionadas anteriormente no abarca las composiciones farmacéuticas de la presente invención y la cita de cualquier referencia en esta solicitud no supone la admisión de que esta referencia es la técnica previa a esta solicitud.

Resumen de la invención

5 Sorprendentemente, se ha encontrado que las composiciones farmacéuticas que contienen benfotiamina y gabapentina muestran un fuerte efecto sinérgico sobre el tratamiento de las afecciones dolorosas de origen neuropático. Esta interacción sinérgica es significativamente mayor que el sinergismo descrito previamente para las combinaciones de gabapentina, diclofenaco, dexametasona o ketorolaco con un complejo de vitamina B compuesto por tiamina, vitamina B₆ y vitamina B₁₂.

10 Por tanto, una realización de la presente invención son composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de benfotiamina y una cantidad terapéuticamente eficaz de gabapentina.

Son especialmente preferidas las composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de benfotiamina y gabapentina.

15 Como se describe anteriormente, la gabapentina muestra una incidencia considerable de efectos secundarios inducidos por dicho fármaco a dosis que producen alivio del dolor neuropático en humanos. También pregabalina, XP13512, carbamacepina, amitriptilina, ketorolaco, diclofenaco, ibuprofeno, flurpiritina, paracetamol y dexametasona muestran efectos secundarios no deseados a altas dosis. La gabapentina se utiliza frecuentemente a dosis de 1800 a 3600 mg/día, es decir: 30-60 mg por kg de peso corporal y día. La benfotiamina se utiliza frecuentemente a dosis de 50 a 900 mg/día, es decir: 0,83-15 mg por kg de peso corporal y día.

20 Sorprendentemente, las composiciones farmacéuticas según la invención permiten la administración de benfotiamina y gabapentina a dosis más bajas de lo previsto. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas según la presente invención que contienen gabapentina y benfotiamina ya han mostrado una eficacia suficiente en el tratamiento del dolor neuropático con dosis de 20-27 mg de gabapentina por kg de peso corporal al día y 10-13,5 mg de benfotiamina por kg de peso corporal al día, de modo que, especialmente la dosis de gabapentina, puede reducirse de forma significativa.

25 Por tanto, el potente efecto sinérgico permite al médico utilizar dosis menores de los principios activos con la ventaja de evitar los efectos secundarios conocidos de dosis más altas de gabapentina.

30 Adicionalmente, debido a este efecto secundario, la gabapentina normalmente se introduce en aproximadamente tres semanas hasta que pueda administrarse al paciente una dosis alta eficaz sin efectos secundarios graves. Por tanto, pueden elegirse dosis mucho más bajas como dosis máximas necesarias de la sustancia con actividad analgésica gabapentina administradas con las composiciones farmacéuticas de la presente invención. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención permiten una introducción más rápida de los principios farmacéuticos activos y una actividad terapéutica del medicamento más rápida.

35 El efecto sinérgico de la administración conjunta de benfotiamina y gabapentina podría verse afectado por un transporte de membrana facilitado de la sustancia con acción analgésica gabapentina, inducido por benfotiamina. La benfotiamina que, debido a su carácter lipófilo, muestra por sí sola una biodisponibilidad mucho mayor en comparación con la tiamina, parece que facilita el transporte de membrana del fármaco acompañante, induciendo un aumento de la biodisponibilidad de la sustancia con actividad analgésica gabapentina, con la ventaja de que puede reducirse la dosis necesaria y mostrar un inicio de la actividad farmacéutica más rápido a dosis menores.

40 Este podría ser un efecto similar al del transporte de fármacos facilitado a través de nanopartículas lipófilas y podría explicar que el efecto sinérgico de una combinación de benfotiamina y, p. ej., gabapentina, es más pronunciado que el efecto sinérgico de una combinación de gabapentina, dexametasona o ketorolaco con un complejo de vitamina B que comprende tiamina, vitamina B₆ y vitamina B₁₂. No podría esperarse este mayor grado de sinergismo a partir de los estudios previos.

45 Los resultados notificados aquí indican que la combinación de benfotiamina y gabapentina es capaz de modular la alodinia táctil inducida por el ligamiento de los nervios espinales L5 y L6 de forma sinérgica. Además, produciendo antialodinia por sí sola, cuando se administra conjuntamente con gabapentina, la benfotiamina producía una interacción de sinergismo funcional en ratas con los nervios espinales ligados. Según sabemos, esta es la primera publicación en la que se demuestra una interacción sinérgica entre benfotiamina y gabapentina.

50 Sorprendentemente, este sinergismo es significativamente mayor que la interacción sinérgica descrita para la combinación de gabapentina y el complejo de vitamina B. Reyes-García G., y col. Proc. West Pharmacol. Soc., 46: 91-94 (2003).

El mecanismo de esta interacción antialodínica permanece sin elucidar, aunque podría ser debido a una interacción farmacocinética o a los diferentes mecanismos y sitios de acción de los fármacos individuales.

5 Por tanto, una realización adicional de la presente invención son composiciones farmacéuticas según la presente invención, caracterizadas porque se administran a un paciente que lo necesita con una dosis diaria terapéuticamente eficaz de 1 a 15 mg de benfotiamina por kg de peso corporal y una dosis diaria terapéuticamente eficaz de 10 a 60 mg de gabapentina por kg de peso corporal. Las dosis preferidas son de 5 a 14 mg de benfotiamina por kg de peso corporal y 10 a 28 mg de gabapentina por kg de peso corporal, las dosis especialmente preferidas son de 10 a 13,5 mg de benfotiamina por kg de peso corporal y 20 a 27 mg de gabapentina por kg de peso corporal.

10 El término «composición», como en composición farmacéutica, pretende abarcar un producto que comprende el principio o principios activos y el principio o principios inertes que constituyen el vehículo, así como cualquier producto que sea el resultado, directo o indirecto, de la combinación, formación de complejos o agregación de cualquiera de dos o más de los principios, o de la disociación de uno o más de los principios, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los principios. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la
15 presente invención abarcan cualquier composición obtenida mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Por tanto, una realización adicional de la presente invención son composiciones farmacéuticas según la invención, caracterizadas porque contienen uno o más compuestos adicionales, seleccionados entre el grupo compuesto por
20 agentes excipientes, auxiliares, adyuvantes, diluyentes, vehículos fisiológicamente aceptables y principios farmacéuticamente activos distintos a benfotiamina y gabapentina.

Dentro del alcance de la presente invención están todas las sales, derivados, profármacos, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables conocidos de los principios farmacéuticamente activos actuales, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones. Mediante el término «solvato» se hace referencia a un hidrato, alcoholato u otro solvato de cristalización.

25 Una realización adicional de la presente invención son sets (kits) compuestos por envases individuales de una cantidad terapéuticamente eficaz de benfotiamina y una cantidad terapéuticamente eficaz de gabapentina.

Una realización adicional de la presente invención son sets (kits) según la invención, caracterizados porque constan de uno o más envases individuales adicionales de principios farmacéuticamente activos distintos a benfotiamina y gabapentina.

30 Según se usa en este documento, el término «cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, produce una mejora del tratamiento, curación, prevención o mejoría de una enfermedad, trastorno o efecto adverso, o disminución de la velocidad de progresión de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar una función fisiológica normal. Dicha cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los
35 compuestos según la invención es conocida para el experto en la materia o puede determinarse fácilmente mediante métodos conocidos en la técnica.

Otro aspecto de la presente invención es un proceso para la fabricación de composiciones farmacéuticas según la invención, caracterizadas porque una cantidad terapéuticamente eficaz de benfotiamina, una cantidad terapéuticamente eficaz de gabapentina y uno o más compuestos seleccionados entre el grupo compuesto por
40 excipientes, auxiliares, adyuvantes, diluyentes, vehículos sólidos, líquidos o semilíquidos y principios farmacéuticamente activos distintos de benfotiamina y gabapentina se convierten en una forma de administración adecuada.

La presente invención incluye el uso de composiciones farmacéuticas de la presente invención para el tratamiento, control, mejoría, prevención, retraso del inicio o reducción del riesgo de desarrollo de enfermedades y afecciones
45 descritas en este documento, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, especialmente un humano, mediante la administración de benfotiamina y gabapentina, en una cantidad que es eficaz para tratar dicha afección.

Los términos «administración de» y «administrar un» compuesto deben entenderse como proporcionar un compuesto de la invención o un profármaco de un compuesto de la invención al individuo que lo necesite.

50 Por tanto, una realización preferida adicional de la presente invención es el uso de las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la preparación de un medicamento.

Una realización preferida adicional de la presente invención es el uso de una composición farmacéutica de la presente invención para la preparación de producidas, mediadas y/o propagadas por lesiones, disfunción, compresión y/o alteraciones transitorias del sistema neuronal.

5 Una realización adicional preferida de la presente invención es el uso de una composición farmacéutica según la presente invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una o más enfermedades o afecciones seleccionadas entre el grupo compuestos por afecciones dolorosas de origen neuropático.

10 Una realización adicional preferida de la presente invención es el uso de una composición farmacéutica según la presente invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una o más enfermedades o afecciones seleccionadas entre el grupo compuesto por afecciones dolorosas de origen neuropático seleccionadas entre el grupo compuesto por dolor neuropático debido a lesiones, disfunciones, compresiones o alteraciones transitorias del sistema neuronal, debido a neuropatía diabética o lumbalgia de origen neuropático.

15 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden usarse en combinación con uno o más fármacos distintos en el tratamiento, prevención, supresión o mejoría de enfermedades o afecciones para las que son útiles las composiciones farmacéuticas de la presente invención o los otros fármacos. A menudo, la combinación de los fármacos es más segura o eficaz que cada fármaco por separado, o la combinación es más segura o eficaz que lo que cabría esperar en función de las propiedades aditivas de los fármacos individuales. Estos fármacos distintos pueden administrarse mediante una vía y en una cantidad comúnmente utilizadas simultánea o secuencialmente
20 con una composición farmacéutica de la presente invención. Cuando una composición farmacéutica de la presente invención se usa simultáneamente con uno o más fármacos distintos, se prefiere un producto de combinación que contenga dichos fármacos y la composición farmacéutica de la presente invención. Sin embargo, la politerapia también incluye la presente invención. Sin embargo, la politerapia también incluye terapias en los que la composición farmacéutica de la presente invención y uno o más fármacos diferentes se administran en diferentes pautas posológicas solapadas. Se contempla que cuando se usa en combinación con otros principios activos, la composición farmacéutica de la presente invención, el otro principio activo o ambos, puedan usarse de forma eficaz a dosis más bajas que cuando se usan en monoterapia. Por consiguiente, entre las composiciones farmacéuticas de la presente invención se incluyen aquellas que contienen uno o más principios activos diferentes, además de benfotiamina y gabapentina. Pueden administrarse ejemplos de otros principios activos en combinación con una
25 composición farmacéutica de la presente invención y administrarse por separado o en la misma composición farmacéutica.

30 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por cualquier medio que logre la finalidad pretendida. Por ejemplo, la administración puede ser por vía oral, parenteral, tópica, enteral, intravenosa, intramuscular, inhalada, nasal, intraarticular, intraespinal, transtraqueal, transocular, subcutánea, intraperitoneal, transdérmica o bucal. Alternativamente, o de forma concurrente, la administración puede ser por vía oral. La dosis administrada dependerá de la edad, el estado de salud y el peso del receptor, el tipo de tratamiento concurrente, si lo hubiera, la frecuencia del tratamiento y la naturaleza del efecto deseado. Se prefiere la administración parenteral. Especialmente, se prefiere la administración oral.

35 Entre las formas de administración idóneas se incluyen cápsulas, comprimidos, pellas, grageas, semisólidos, polvos, granulados, supositorios, pomadas, cremas, lociones, inhaladores, inyecciones, cataplasmas, geles, parches, colirios, solución, jarabes, aerosoles, suspensión o emulsión, que pueden producirse según métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe a continuación:

mezcla del principio o principios activos y los compuestos auxiliares, compresión de dicha mezcla en los comprimidos (compresión directa), granulación opcional de parte de la mezcla antes de la compresión.

45 cápsulas:

mezcla del principio o principios activos y los compuestos auxiliares para obtener un polvo fluido, opcionalmente, granulación del polvo, relleno de las cápsulas abiertas con el polvo/granulado, cierre de las cápsulas.

semisólidos (pomadas, geles y cremas):

50 disolver/dispersar el principio o principios activos en un vehículo acuoso o graso; mezclar posteriormente la fase acuosa/grasa con la fase grasa/acuosa complementaria y homogeneizar (solo las cremas).

supositorios (por vía rectal y vaginal):

disolver/dispersar el principio o principios activos en el material vehículo licuado mediante calor (vía rectal: el material vehículo normalmente es una cera; vía vaginal: el vehículo normalmente es una solución calentada de un agente gelificante), vaciado de dicha mezcla dentro de los moldes de supositorio, endurecimiento por calor y extracción de los supositorios de los moldes.

5 aerosoles:

dispersión/disolución del principio o principios activos en un propulsor, embotellado de dicha mezcla en un nebulizador.

En general, las vías no químicas para la producción de composiciones farmacéuticas y/o preparaciones farmacéuticas comprenden las etapas de procesamiento con medios mecánicos adecuados conocidos en la técnica que transfieren uno o más compuestos según la invención a una forma de dosificación adecuada para su administración a un paciente que necesita dicho tratamiento. Normalmente, la transferencia de uno o más compuestos según la invención a esta forma de dosificación comprende la adición de uno o más compuestos, seleccionados entre el grupo compuesto por vehículos, excipientes, compuestos auxiliares y principios farmacéuticamente el grupo compuesto por vehículos, excipientes, compuestos auxiliares y farmacéuticamente activos distintos a los compuestos según la invención. Entre las etapas de procesamientos idóneas se incluyen combinar, moler, mezclar, granular, disolver, dispersar, homogeneizar, vaciar y/o comprimir los respectivos principios activos y no activos. Los métodos mecánicos para realizar dichas etapas de procesamiento son conocidos en la técnica a partir, por ejemplo, de Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5ª Edición. A este respecto, los principios activos son, preferiblemente, al menos un compuesto según esta invención y uno o más compuestos adicionales distintos a los compuestos según la invención, que muestran propiedades farmacéuticas valiosas, preferiblemente aquellos principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos según la invención, que se describen en este documento.

Son especialmente idóneos para su uso oral los comprimidos, píldoras, comprimidos recubiertos, cápsulas, polvos, granulados, jarabes, zumos o gotas; son idóneos para el uso rectal los supositorios; son idóneos para su uso parenteral las soluciones, especialmente soluciones a base de aceite o acuosas, además de suspensiones, emulsiones o implantes, y son idóneos para su uso tópica las pomadas, cremas o polvos. Los nuevos compuestos también pueden liofilizarse y los liofilizados resultantes pueden utilizarse, por ejemplo, para la preparación de preparados para inyección. Los preparados indicados pueden ser esterilizados y/o contener agentes auxiliares como lubricantes, conservantes, estabilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales para modificar la presión osmótica, sustancias tamponadoras, colorantes, saborizantes y/o una diversidad de otros principios activos, por ejemplo, una o más vitaminas.

Son excipientes idóneos las sustancias orgánicas o inorgánicas que son adecuadas para la administración enteral (por ejemplo, oral), parenteral o tópica y no reaccionan con los compuestos de la presente invención, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, glicoles de alquileo, glicoles de polietileno, triacetato de glicerol, gelatina, hidratos de carbono, como lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol o almidón (almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz o fosfato tricálcico o fosfato cálcico de hidrógeno, estearato de magnesio, talco, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona y/o vaselina.

Si se desea, pueden añadirse agentes de desintegración, como los almidones mencionados anteriormente y, también, almidón carboximetilo, polivinilpirrolidona entrecruzada, agar, ácido alginico o una sal del mismo, como alginato sódico. Entre los compuestos auxiliares se incluyen, sin limitaciones, agentes de regulación del flujo y lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sales del mismo, como estearato de magnesio o estearato cálcico y/o polietilenglicol. Se proporcionan núcleos de grageas con recubrimientos adecuados, que, si se desea, son resistentes a los jugos gástricos. Con este fin, pueden utilizarse soluciones concentradas de sacáridos, que opcionalmente pueden contener goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, lacas en solución y solventes orgánicos adecuados o mezclas de solventes. Para producir recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o proporcionar una forma de administración que ofrezca la ventaja de una acción prolongada, el comprimido, gragea o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo posterior que esté en forma de un envoltorio sobre el anterior. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica, que sirva como resistencia a la desintegración en el estómago y permita que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Pueden usarse diversos materiales para estas capas o revestimientos entéricos, entre estos materiales se incluyen varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como goma laca shellac, alcohol acetilo, soluciones de preparaciones adecuadas de celulosa, como fitalato de acetilcelulosa, acetato de celulosa o fitalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Pueden añadirse soluciones colorantes o pigmentos a los comprimidos o a las grageas recubiertas para su identificación o para caracterizar combinaciones de dosis de principios activos.

Las sustancias vehículo idóneas son sustancias orgánicas o inorgánicas que son idóneas para la administración enteral (p. ej., oral) o parenteral, o para la aplicación tópica y no reaccionan con los compuestos de la presente invención como, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, hidratos de

5 carbono, como lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco y vaselina. En particular, se usan para administración enteral comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, jarabes, suspensiones, gotas o supositorios; se usan para administración parenteral soluciones, preferiblemente soluciones oleosas o acuosas, además de suspensiones, emulsiones o implantes y se usan para aplicación tópica pomadas, cremas o polvos. Los nuevos compuestos también pueden liofilizarse y los liofilizados obtenidos pueden usarse, por ejemplo, para la producción de preparaciones para inyección.

10 Las preparaciones indicadas pueden esterilizarse y/o pueden contener excipientes, como compuestos lubricantes, conservantes, estabilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales que afectan a la presión osmótica, sustancias tamponadoras, colorantes, saborizantes y/o aromatizantes. También pueden contener, si se desea, uno o más principios activos adicionales, por ejemplo, una o más vitaminas.

15 Entre otras preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral se incluyen cápsulas duras de gelatina, así como cápsulas blandas selladas de gelatina y un plastificante, como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los principios activos en forma de gránulos que pueden mezclarse con cargas como lactosa, aglutinantes como almidones y/o lubricantes, como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los principios activos preferiblemente se disuelven o resuspenden en líquidos adecuados, como aceites grasos o parafina líquida. Además, pueden añadirse estabilizantes.

20 Las formas líquidas en las que las composiciones nuevas de la presente invención pueden incorporarse para su administración por vía oral incluyen soluciones acuosas, jarabes con el sabor adecuado, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones con sabores de aceites comestibles, como aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Entre los agentes dispersantes o de suspensión idóneos para suspensiones acuosas se incluyen gomas sintéticas y naturales como goma de tragacanto, de acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

25 Entre las formulaciones idóneas para la administración parenteral se incluyen soluciones acuosas de los principios activos en una forma hidrosoluble, por ejemplo, sales hidrosolubles y soluciones alcalinas. Además, pueden administrarse suspensiones de los principios activos como suspensiones oleosas apropiadas para inyección. Entre los solventes o vehículos lipófilos adecuados se incluyen aceites grasos, por ejemplo, el aceite de sésamo, o ésteres sintéticos de ácidos grasos, por ejemplo, oleato de etilo, triglicéridos o polietilenglicol-400 (los compuestos son solubles en PEG-400).

30 Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumenten la viscosidad de la suspensión, como por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, sorbitol y/o dextrano, opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes.

35 Para su administración mediante inhalación, es posible utilizar aerosoles en los cuales el principio activo se disuelve o resuspende en un gas propulsor o en una mezcla de gases propulsores (por ejemplo, CO₂ o clorofluorocarbonos). El principio activo se utiliza de forma ventajosa aquí en forma micronizada, en cuyo caso, pueden estar presentes uno o más solventes adicionales fisiológicamente aceptables como, por ejemplo, etanol. Pueden administrarse soluciones para inhalación con la ayuda de inhaladores convencionales.

40 Entre las preparaciones farmacéuticas posibles que pueden usarse por vía rectal se incluyen, por ejemplo, supositorios, que están compuestos por una combinación de uno o más compuestos activos con una base para supositorios. Las bases para supositorios idóneas son, por ejemplo, triglicéridos naturales o sintéticos, o hidrocarburos parafínicos. Además, también es posible usar cápsulas rectales de gelatina que están compuestas por una combinación de los principios activos con una base. Entre los posibles materiales de base se incluyen, por ejemplo, triglicéridos líquidos, polietilenglicoles o hidrocarburos parafinados.

45 Para su uso en medicina, los compuestos de la presente invención estarán en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, pueden ser útiles otras sales en la preparación de los compuestos según la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Entre las sales idóneas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención se incluyen sales de adición de ácido que pueden, por ejemplo, estar formadas por la mezcla de una solución del compuesto según la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable, como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Adicionalmente, cuando los compuestos de la invención llevan un resto ácido, las sales idóneas farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o de potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio, y sales formadas con bases orgánicas idóneas, por ejemplo, sales de amonio cuaternario.

La presente invención incluye dentro de su alcance profármacos de los compuestos de la presente invención mencionados anteriormente. En general, estos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos de la presente invención, que se convierten fácilmente *in vivo* en el compuesto requerido de la presente invención. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en Design of Prodrugs, ed., H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Las preparaciones farmacéuticas pueden emplearse como medicamentos en medicina humana y veterinaria. Según se usa en este documento, el término «cantidad eficaz» se refiere a la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que inducirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que, por ejemplo, el investigador o el médico está buscando.

Las sustancias según la invención se administran generalmente de forma análoga a los preparados comerciales. Debido al efecto sinérgico descrito las dosis diarias pueden reducirse significativamente para reducir los efectos secundarios de los principios farmacéuticamente activos individuales.

Los expertos en la materia apreciarán fácilmente que los niveles de dosis pueden variar en función del compuesto específico, la gravedad de los síntomas y la susceptibilidad del sujeto a los efectos adversos. Algunos de los compuestos específicos son más potentes que otros. Los expertos en la materia determinarán fácilmente las dosis preferidas de un compuesto dado mediante una diversidad de medios. Un sistema preferido es medir la potencia fisiológica de un compuesto dado.

El huésped, o paciente, puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo, primate *sp.*, especialmente humanos; roedores, como ratones, ratas y hámsters; conejos, équidos, bóvidos, cánidos, félidos, etc. Los modelos animales son interesantes para las investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de una enfermedad humana.

La dosis específica para un paciente en concreto depende, sin embargo, de una multitud de factores, por ejemplo, de la eficacia de los compuestos específicos empleados, edad, peso corporal, estado general de salud, sexo, tipo de dieta, tiempo y vía de administración, tasa de excreción, tipo de administración y forma de dosificación que se va a administrar, la combinación farmacéutica y la gravedad del trastorno en particular al que se refiere el tratamiento. La dosis eficaz terapéutica específica para el paciente individual puede determinarse fácilmente mediante experimentación de rutina, por ejemplo, por el médico o facultativo que aconseja o proporciona el tratamiento terapéutico.

En el caso de muchos trastornos, la susceptibilidad de una célula en particular al tratamiento con los compuestos en cuestión puede ser determinada mediante pruebas *in vitro*. Normalmente, se combina un cultivo de las células con el compuesto en cuestión a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo suficiente como para que los principios activos muestren una reacción relevante, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para el análisis *in vitro* pueden usarse cultivos celulares de una muestra de biopsia.

Incluso sin más detalles, cabe suponer que una persona experta en la materia podrá utilizar la descripción anterior en su sentido más amplio. Por ello, las realizaciones preferidas deben considerarse meras descripciones y en modo alguno restrictivas.

Anteriormente y a partir de ahora, todas las temperaturas se indican en °C. En los ejemplos siguientes, «desarrollo convencional» significa que, si es necesario, se elimina el solvente, si es necesario, se añade agua y, si es necesario se ajusta el pH entre 2 y 10; dependiendo de la constitución del producto final, la mezcla se extrae con acetato de etilo o diclorometano, las fases se separan, la fase orgánica se lava con una solución de NaHCO₃ saturado, si se desea con agua y solución de NaCl saturado, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y evapora, y el producto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, mediante HPLC preparativa y/o cristalización. Si se desea, los compuestos purificados se liofilizan.

Espectrometría de masas (EM): ESI (ionización por electropulverización) (M+H)⁺

Lista de abreviaturas y acrónimos:

AcOH: ácido acético; anh: anhídrido; atm: atmósfera(s); BOC: terc-butoxicarbonilo; CDI: 1,1'-carbonildiimidazol; conc: concentrado; d: día(s); desc: descomposición; DMAC: NN-dimetilacetamida; DMPU: 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(IH)-pirimidinona; DMF: NN-dimetilformamida; DMSO: dimetilsulfóxido; DPPA: difenilfosforilazida; EDCI: 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; EtOAc: acetato de etilo; EtOH: etanol (100%); Et₂O: éter dietílico; Et₃H: trietilamina; h: hora(s); MeOH: metanol; éter pet.: éter de petróleo (intervalo de ebullición de 30-60°C); temp.: temperatura; THF: tetrahidrofurano; TFA: trifluoro AcOH; Tf: trifluorometanosulfonilo.

Ejemplo 1: Actividad alodínica de una combinación de gabapentina y benfotiamina

El objetivo de este estudio era evaluar la posible interacción sinérgica entre gabapentina y benfotiamina en un modelo de dolor neuropático en la rata (Kim, S.H. y Chung, J.M.: Pain 50: 355-363 (1992)). Además, la posible interacción sinérgica entre gabapentina y benfotiamina también se evaluó en ratas con dolor neuropático. El dolor neuropático se indujo mediante ligamiento de los nervios espinales del lado izquierdo L5 y L6 de ratas Wistar hembra. La alodinia táctil se determinó midiendo la retirada de la pata en respuesta a la estimulación con una serie de filamentos de von Frey calibrados.

Animales:

En este estudio se usaron ratas Wistar hembras de 6-7 semanas de edad (intervalo de peso: 120-140 g) de nuestro animalario. Los animales tenían acceso libre al alimento y al agua antes de los experimentos. Se hizo lo posible por minimizar el sufrimiento de los animales y por reducir el número de animales utilizados. En todos los experimentos se siguieron las directrices de los estándares éticos para la investigación del dolor experimental en animales (Zimmermann, M.: Pain 16: 109-110 (1983)). Adicionalmente, el estudio fue aprobado por el Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales (Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, México, D.F., México).

Evaluación de la actividad antialodínica: Las ratas se prepararon según el método de Kim y Chung (Kim, S.H. y Chung, J.M.: Pain 50: 355-363 (1992)). Los animales se anestesiaron con una mezcla de ketamina/xilacina (45-12 mg/kg, *i.p.*). Tras la preparación quirúrgica y la exposición de la columna vertebral dorsal, los nervios espinales L5 y L6 se expusieron y ligaron firmemente con sutura distal de seda 6-0 al ganglio radicular dorsal. Para las ratas control de la intervención, los nervios se expusieron pero no se ligaron. Las incisiones se cerraron y se permitió que los animales se recuperaran durante 15 días. Se descartó para la prueba a las ratas que mostraban deficiencias motoras (como el arrastre de las patas traseras). La alodinia táctil se determinó midiendo la retirada de la pata en respuesta al sondeo con una serie de filamentos finos calibrados (von Frey calibrados). La intensidad de los estímulos von Frey oscilaba entre 0,4 y 15 g. Los umbrales de retirada se determinaron aumentando y disminuyendo la intensidad del estímulo que produce la retirada de la pata (Chaplan, S.R., y col.: J. Neurosci. Meth. 53: 55-63 (1994)). Se verificó que todas las ratas con nervios ligados presentaban alodinia (respondiendo a un estímulo de menos de 4 g). No se siguió estudiando a las ratas que no mostraban alodinia.

Fármacos: La gabapentina se obtuvo de Research Biochemicals International (Natick, MA, EE. UU.). La benfotiamina se obtuvo de Sigma. La gabapentina y la benfotiamina se disolvieron en solución salina y se llevaron a una relación de volumen de 4 ml/kg. Diseño del estudio: Las ratas recibieron la administración oral de solución salina, dosis crecientes de gabapentina (30-300 mg/kg), benfotiamina (75-300 mg/kg) y la combinación de gabapentina y benfotiamina 60 min antes de la evaluación del umbral en las ratas con lesiones en los nervios espinales. Los observadores desconocían el tratamiento de cada animal. Se comprobaron los posibles efectos secundarios en las ratas de todos los grupos como la reducción del enderezamiento, marcha automática y reflejos corneal y pineal antes y después del tratamiento con el fármaco.

Análisis de datos y estadística: Las curvas se construyeron representando el umbral para la retirada de la pata en función del tiempo. El umbral para la retirada de la pata también se expresó como % de antialodinia. El % de antialodinia se calculó con la siguiente ecuación: % de antialodinia = ((área bajo la curva del umbral de retirada frente al tiempo (AUC) del tratamiento - AUC de la solución salina)/(AUC control - AUC de la solución salina) X 100. Las curvas de dosis-respuesta se ajustaron usando regresión lineal de mínimos cuadrados y la DE₃₀ y su error estándar (EEM) se calcularon según el método descrito por Tallarida, R.J.: Drug Synergism and Dose-Efect Data Analysis. 1^a Ed., Nueva York, Chapman and Hall/CRC, pág. 1-72 (2000)).

Para la evaluación de la interacción entre gabapentina y benfotiamina, se construyeron isobogramas usando los valores DE₃₀ obtenidos cuando los fármacos se administraron solos o en combinación. Se usaron los valores de DE₃₀ en lugar de DE₅₀ porque no era posible alcanzar más del 30% de antialodinia con benfotiamina en el modelo. Se realizó por ordenador la construcción de las curvas de dosis-respuesta y la determinación de las dosis que producían el 30% de antialodinia. Para realizar los análisis isobográficos, los fármacos antialodínicos se administraron en combinación a proporciones fijas de DE₃₀ equieficaz para cada fármaco (gabapentina/benfotiamina=0,5:0,5). Los valores de DE₃₀ (± EEM) para gabapentina y benfotiamina solas tras las diferentes administraciones se representaron en los ejes «x» e «y», respectivamente y se calculó el punto aditivo teórico según Tallarida (Tallarida, R.J.: Drug Synergism and Dose-Efect Data Analysis. 1^a Ed., Nueva York, Chapman y Hall/CRC, pág. 1-72 (2000)).

Los datos de dosis-respuesta se analizaron mediante análisis de la varianza unidireccional (ANOVA) con la prueba de Tukey para comparaciones retrospectivas. La significación estadística entre el punto aditivo teórico y el valor de DE₃₀ derivado experimentalmente se evaluó usando la prueba de *t* de Student. Se considera que las diferencias son significativas cuando el valor crítico alcanza un nivel de $P < 0,05$. Se consideró que un valor de DE₃₀ experimental significativamente menor que el valor de DE₃₀ aditivo teórico indicaba una interacción sinérgica entre gabapentina y benfotiamina orales.

- Resultados: El ligamiento de los nervios espinales L5 y L6 producía una alodinia clara en ratas sometidas a cirugía en comparación con las ratas control de la operación. El ligamiento de los nervios espinales no modificaba la ganancia de peso en estas ratas en comparación con las ratas control de la operación (datos no mostrados). La administración oral de gabapentina, pero no el vehículo (solución salina), reducía dependiendo de la dosis la alodinia táctil ($P < 0,05$) inducida por el ligamiento de los nervios L5 y L6. La gabapentina producía un efecto antialodínico máximo (100%) a dosis de 300 mg/kg ($DE_{30}: 16,6 \pm 2,6$ mg/kg) (Figs. 1A y 2). En la Fig. 1B se muestra la evolución temporal de los efectos antialodínicos producidos por la administración oral de gabapentina. No se observó reducción en los reflejos evaluados en ninguno de los grupos, control o tratado (datos no mostrados).
- 5
- La administración oral de benfotiamina inducía una modesta reducción dependiente de dosis de la alodinia táctil ($P < 0,05$) en las ratas con los nervios espinales ligados. La benfotiamina producía un efecto antialodínico máximo a dosis de 300 mg/kg ($DE_{30}: 47,4 \pm 10$ mg/kg) (Figs. 3A y 4). En la Fig. 3B se muestra la evolución temporal de los efectos antialodínicos producidos por la administración oral de benfotiamina. A las dosis seleccionadas no se encontraron indicios de modificación de los reflejos evaluados.
- 10
- La administración oral de benfotiamina muestra un efecto antialodínico superior que el de la tiamina (Fig. 5).
- 15
- La administración conjunta por vía oral de gabapentina y benfotiamina producía una reducción dependiente de dosis significativa ($P < 0,05$) de la alodinia táctil en las ratas con ligamiento de los nervios espinales (Fig. 6A, 6B y 7). Como se muestra en la figura 8, la DE_{30} derivada experimentalmente (1,37 mg por kg de gabapentina / 5,4 mg por kg de benfotiamina) de la combinación gabapentina-benfotiamina está por debajo de la línea de dosis aditiva obtenida teóricamente ($9,6 \pm 1,3$ mg de gabapentina / $22 \pm 3,6$ de benfotiamina por kg).
- 20
- Ejemplo 2: Viales para inyección**
- Una solución de 100 g de una composición farmacéutica de la presente invención y 5 g de hidrogenofosfato disódico se ajusta a pH 6,5 en 3 l de agua bidestilada usando ácido clorhídrico 2 N, se esteriliza por filtración, se coloca en viales para inyección que se liofilizan en condiciones estériles y se sellan asépticamente. Cada vial para inyección contiene 5 mg del principio activo.
- 25
- Ejemplo 3: Supositorios**
- Una mezcla de 20 g de una composición farmacéutica de la presente invención se funde con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en los moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg del principio activo.
- Ejemplo 4: Solución**
- 30
- Se prepara una solución de 1 g de una composición farmacéutica de la presente invención, 9,38 g de $NaH_2PO_4 \cdot 2 H_2O$, 28,48 g de $Na_2HPO_4 \cdot 12 H_2O$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se ajusta a pH 6,8, se completa hasta 1 l y se esteriliza por radiación. Esta solución puede usarse en forma de colirio.
- Ejemplo 5: Pomada**
- 35
- Se mezclan 500 mg de una composición farmacéutica de la presente invención con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.
- Ejemplo 6: Comprimidos**
- Se comprimió una mezcla de 1 kg de una composición farmacéutica de la presente invención, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio para obtener comprimidos de forma habitual, de manera que cada comprimido contenga 10 mg de principio activo.
- 40
- Ejemplo 7: Comprimidos recubiertos**
- De forma análoga al ejemplo previo, se prensaron los comprimidos y, a continuación, se recubrieron de forma habitual usando un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, goma de tragacanto y colorante.
- Ejemplo 8: Cápsulas**
- 45
- Se dispensaron 2 kg de una composición farmacéutica de la presente invención dentro de cápsulas duras de gelatina de forma habitual, de modo que cada cápsula contenga 20 mg del principio activo.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica, caracterizada porque contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de gabapentina y una cantidad terapéuticamente eficaz de benfotiamina.
- 5 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque es adecuada para ser administrada a un paciente que lo necesita con una dosis diaria terapéuticamente eficaz de 5-14 mg de benfotiamina por kg de peso corporal y una dosis diaria terapéuticamente eficaz de 10-28 mg de gabapentina por kg de peso corporal.
3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque contiene uno o más compuestos adicionales, seleccionados entre el grupo compuesto por excipientes, auxiliares, adyuvantes, diluyentes, vehículos fisiológicamente aceptables y principios farmacéuticamente activos distintos a benfotiamina y gabapentina.
- 10 4. Set (kit) compuesto de envases individuales de
 - a) una cantidad terapéuticamente eficaz de benfotiamina y
 - b) una cantidad terapéuticamente eficaz de gabapentina.
- 5 5. Set (kit) según la reivindicación 4, caracterizado porque consta de uno o más envases individuales adicionales de principios farmacéuticamente activos distintos a benfotiamina y gabapentina.
- 15 6. Proceso para la fabricación de una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque una cantidad terapéuticamente eficaz de benfotiamina, una cantidad terapéuticamente eficaz de gabapentina y uno o más compuestos seleccionados entre el grupo compuesto por excipientes, auxiliares, adyuvantes, diluyentes, vehículos y principios farmacéuticamente activos sólidos, líquidos o semilíquidos distintos de benfotiamina y gabapentina se convierten en una forma de dosificación adecuada.
- 20 7. Una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en la preparación de un medicamento.
- 25 8. Uso de una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una o más enfermedades o afecciones seleccionadas entre el grupo compuesto por afecciones dolorosas de origen neuropático seleccionadas entre el grupo compuesto por dolor neuropático debido a lesiones, disfunciones, compresiones o alteraciones transitorios del sistema neuronal, debido a neuropatía diabética o lumbalgia de origen neuropático.

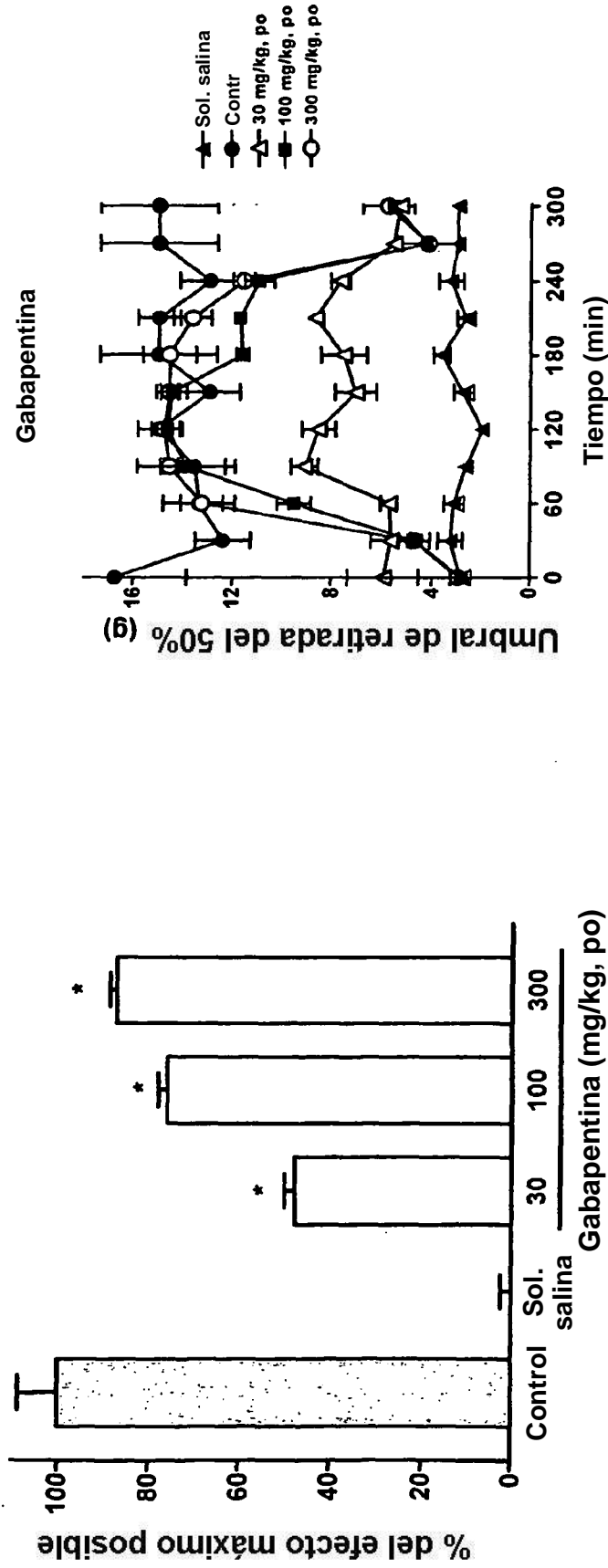


Figura 1
A) Efectos antialodínicos observados tras la administración oral de gabapentina en el modelo de Kim y Chung. Los datos se expresan como % de antinocicepción y las barras representan las medias \pm EEM de 6 animales. * Diferencias significativas con respecto al grupo del vehículo ($P < 0,05$), según se determinó mediante el análisis de la varianza seguido de la prueba de Tukey.
B) Evolución temporal de los efectos antialodínicos producidos por la administración por vía oral de gabapentina. Los datos se expresan como la curva del umbral de retirada del 50% frente al tiempo. Los datos representan la media \pm EEM de 6 animales.

Tabla 2. Datos del umbral de retirada del 50% de gabapentina (GBP). Los datos representan la media \pm EEM de 6 ratas

Sol. salina	EEM	CONTR.	EEM	GBP 30 mg/kg	EEM	GBP 100 mg/kg	EEM	GBP 300 mg/kg	EEM
2.810	0.400	16.730	2.900	5.940	1.400	2.810	0.000	2.9100	0.1300
3.240	0.520	12.380	1.120	5.640	0.790	4.690	0.280	4.6900	0.6100
3.100	0.420	13.350	1.450	5.700	0.330	9.500	0.700	13.2300	0.8500
2.610	0.290	13.520	1.240	9.070	0.560	13.860	1.980	14.5500	0.3600
1.950	0.240	14.960	0.850	8.500	0.680	14.630	0.620	14.7700	0.2900
2.720	0.400	12.910	1.220	7.030	0.820	14.450	0.610	14.5500	0.3600
3.610	0.340	14.980	2.350	7.520	0.900	11.600	0.260	14.5500	1.0700
2.620	0.350	14.960	0.850	8.650	0.280	11.700	0.000	13.6300	0.7700
3.240	0.520	12.910	1.220	7.660	0.380	10.950	0.590	11.5500	0.4300
2.960	0.160	14.980	2.350	5.550	0.260	4.236	0.130	4.1800	1.2600
2.960	0.160	14.980	2.350	5.320	0.220	5.570	0.000	5.7800	1.0300

**Figura 2
Datos de la figura 1A**

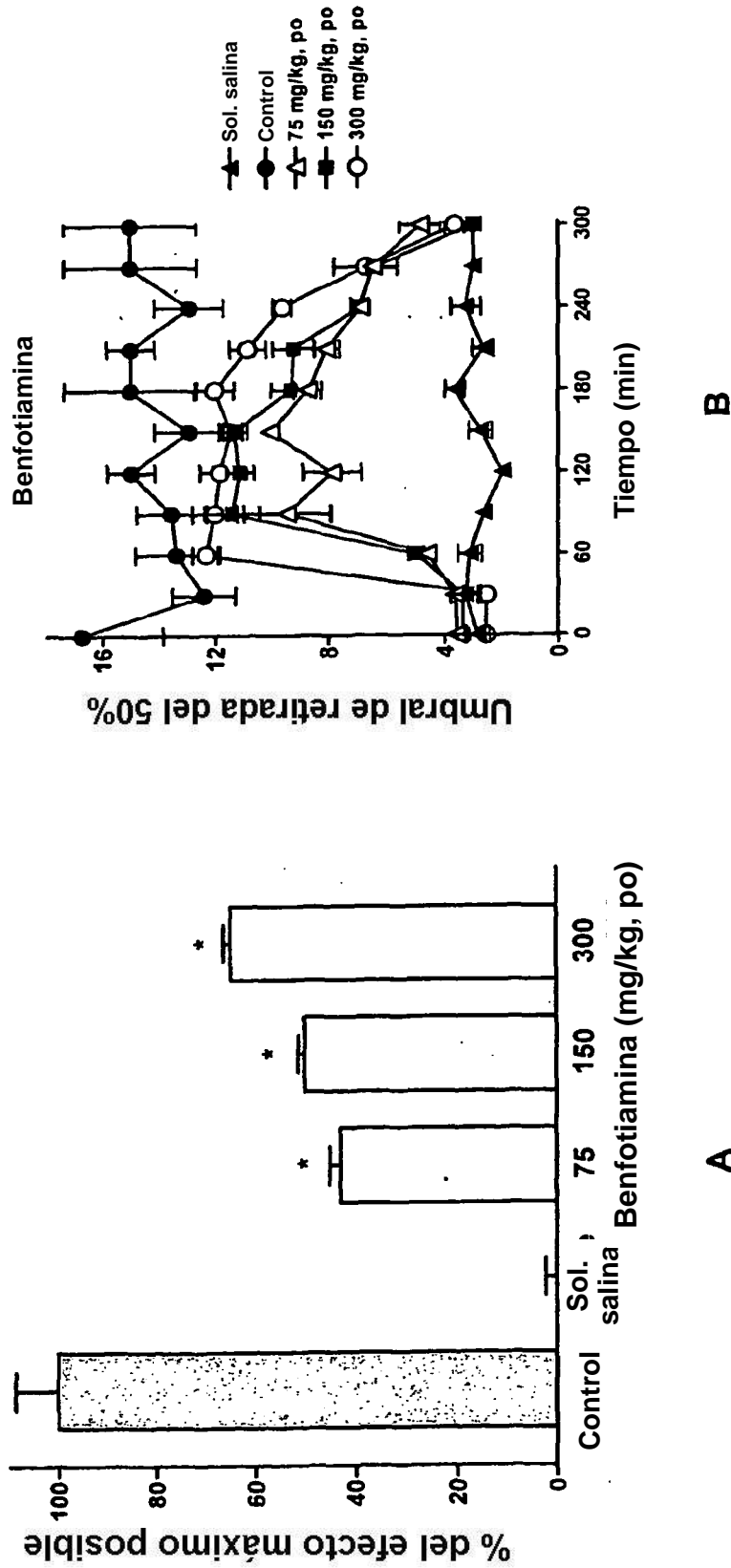


Figura 3
A) Efectos antialodínicos observados tras la administración oral de benfotiamina en el modelo de Kim y Chung. Los datos se expresan como % de antinocicepción y las barras representan las medias \pm EEM de 6 animales.
 * Diferencias significativas con respecto al grupo del vehículo ($P < 0,05$), según se determinó mediante el análisis de la varianza seguido de la prueba de Tukey.
B) Evolución temporal de los efectos antialodínicos producidos por la administración por vía oral de benfotiamina. Los datos se expresan como la curva del umbral de retirada del 50% frente al tiempo. Los datos representan la media \pm EEM de 6 animales.

Tabla 1. Datos del umbral de retirada del 50% de benfotiamina (BEN). Los datos representan la media \pm EEM de 6 ratas

Sol. salina	EEM	CONTR.	EEM	BEN 75mg/kg	EEM	BEN 150mg/kg	EEM	BEN 300mg/kg	EEM
2.810	0.400	16.730	2.900	3.560	0.070	3.330	0.170	2.5400	0.2700
3.240	0.520	12.380	1.120	3.610	0.060	3.330	0.170	2.5100	0.3000
3.100	0.420	13.350	1.450	4.590	0.190	4.980	0.260	12.3100	0.4900
2.610	0.290	13.520	1.240	9.440	1.530	11.380	0.960	12.0000	0.8000
1.950	0.240	14.960	0.850	7.860	1.020	11.090	0.500	11.8200	0.7000
2.720	0.400	12.910	1.220	10.040	0.000	11.310	0.450	11.4300	0.4200
3.610	0.340	14.980	2.350	8.690	0.480	9.300	0.710	12.0000	0.7000
2.620	0.350	14.960	0.850	8.040	0.440	9.200	0.750	10.8200	0.6300
3.240	0.520	12.910	1.220	6.890	0.310	6.910	0.300	9.6200	0.3300
2.960	0.160	14.980	2.350	6.430	0.200	6.420	0.200	6.6900	1.0900
2.960	0.160	14.980	2.350	4.810	0.700	2.960	0.160	3.6100	0.3400

FIGURA 4
DATOS DE LA FIGURA 3A).

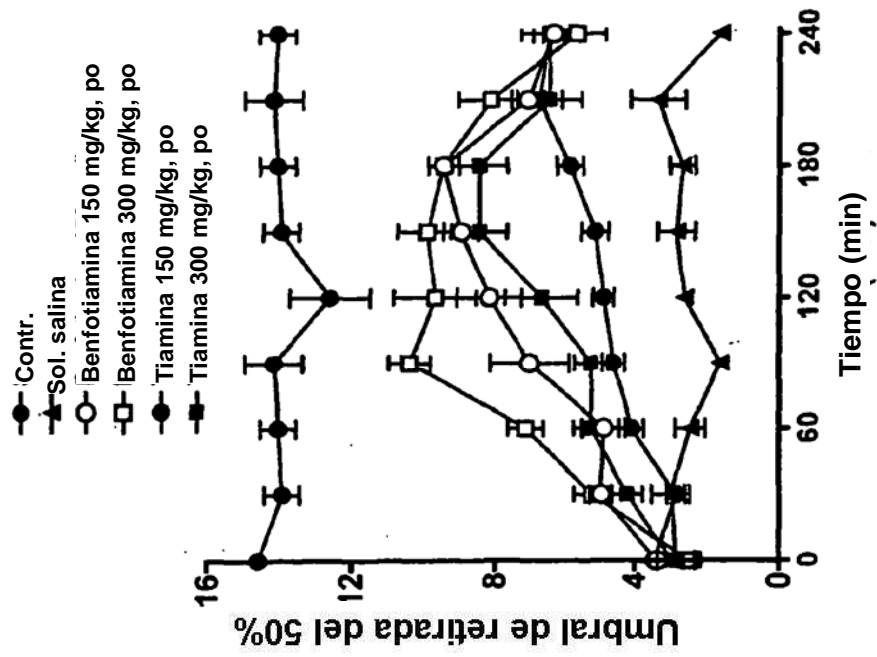


Figura 5 Evolución temporal de los efectos antialodínicos producidos por la administración oral de benfotiamina o tiamina en el modelo de Kim y Chung. Los datos se expresan como el umbral de retirada del 50% frente a la curva de tiempo. Los datos representan la media \pm EEM de 6 animales.

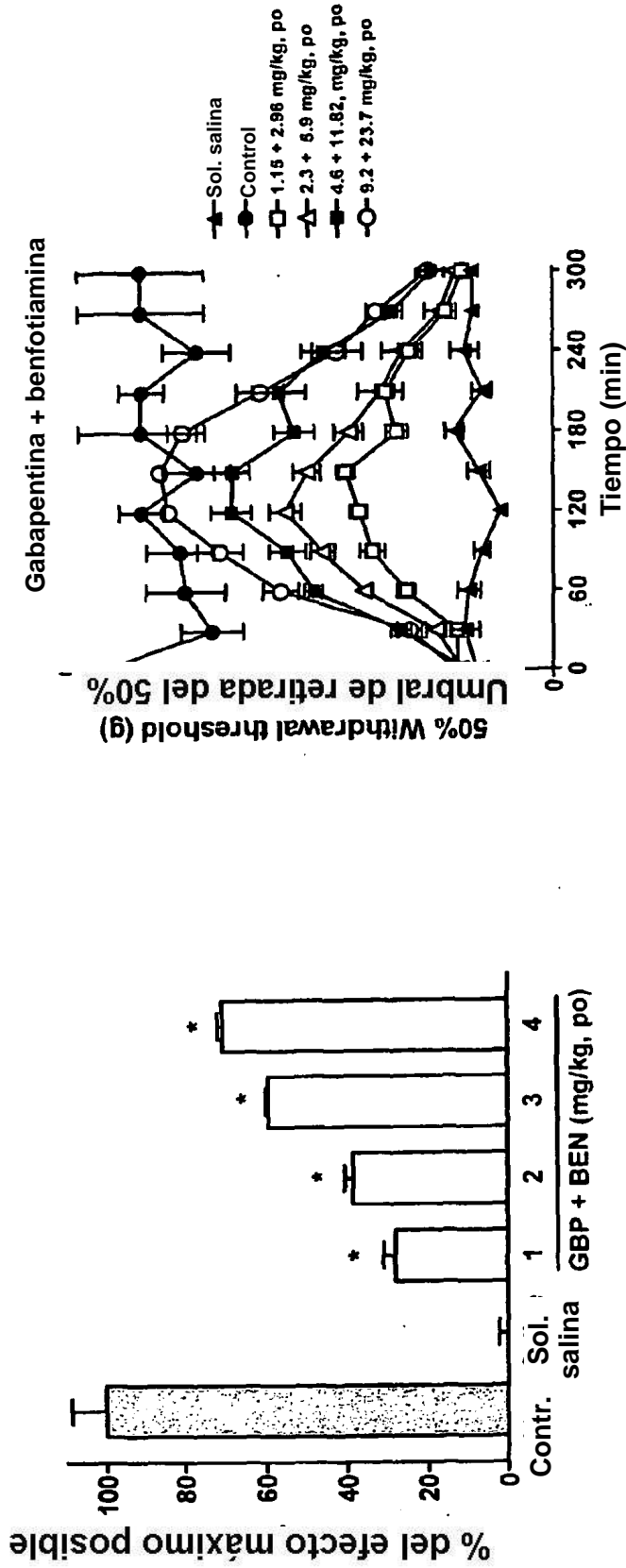


Figura 6

- A)** Efectos antialodínicos observados tras la administración oral de gabapentina y benfotiamina en el modelo de Kim y Chung. Los datos se expresan como % de antinocicepción y las barras representan las medias \pm EEM de 6 animales. * Diferencias significativas con respecto al grupo del vehículo ($P < 0,05$), según se determinó mediante el análisis de la varianza seguido de la prueba de Tukey.
- B)** Evolución temporal de los efectos antialodínicos producidos por la administración por vía oral de gabapentina y benfotiamina. Los datos se expresan como la curva del umbral de retirada del 50% frente al tiempo. Los datos representan la media \pm EEM de 6 animales.

Tabla 3. Datos del umbral de retirada del 50% de la combinación (C) de benfotiamina más gabapentina. Los datos representan la media ± EEM de 6 ratas

Sol. salina	EEM	CONTR.	EEM	C1	EEM	C2	EEM	C3	EEM	C4	EEM
2.810	0.400	16.730	2.900	3.470	0.100	3.380	0.100	3.260	0.170	3.620	0.170
3.240	0.520	12.380	1.120	3.560	0.070	4.320	0.360	5.590	0.360	5.250	0.440
3.100	0.420	13.350	1.450	5.380	0.330	6.920	0.230	8.720	0.320	9.910	0.650
2.610	0.290	13.520	1.240	6.600	0.450	8.390	0.440	9.650	1.660	12.080	0.830
1.950	0.240	14.960	0.850	7.090	0.290	9.730	0.580	11.670	0.720	13.950	0.100
2.720	0.400	12.910	1.220	7.550	0.310	8.940	0.490	11.630	0.630	14.260	0.170
3.610	0.340	14.980	2.350	5.720	0.380	7.450	0.510	9.400	0.720	13.450	0.520
2.620	0.350	14.960	0.850	6.140	0.330	6.310	0.820	9.950	0.960	10.630	0.850
3.240	0.520	12.910	1.220	5.260	0.350	5.510	0.740	8.330	0.800	7.850	0.890
2.960	0.160	14.980	2.350	3.940	0.160	4.120	0.570	5.870	1.370	6.470	0.330
2.960	0.160	14.980	2.350	3.320	0.140	3.600	0.180	4.450	0.500	4.570	0.220

Figura 7
Datos de la figura 6 A).

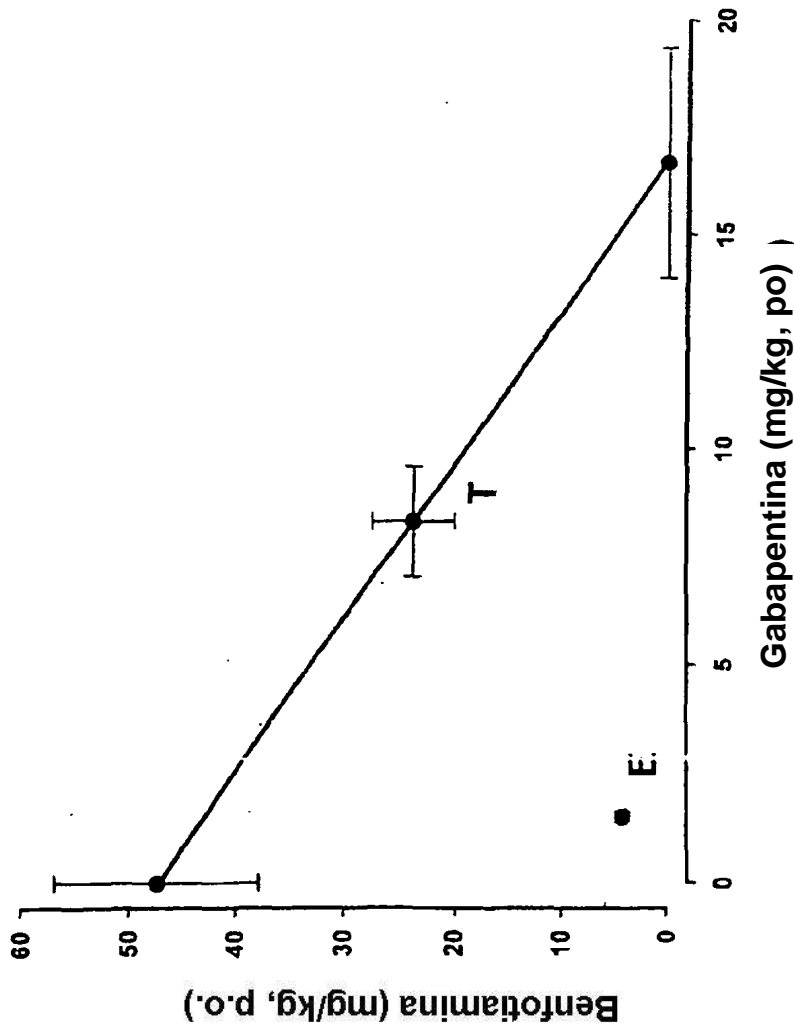


Figura 8

Isoblograma en el que se muestra la interacción sinérgica de gabapentina y benfotiamina en el modelo de Kim y Chung. Las barras horizontales y verticales indican el EEM. La línea oblicua entre el eje x y el eje y es la línea aditiva teórica. El punto medio de esta línea es el punto aditivo teórico calculado a partir de los valores independientes de DE_{30} . El punto experimental está bastante por debajo de la línea aditiva, lo que indica un sinergismo significativo. * Diferencias significativas con respecto al grupo del vehículo ($P < 0,05$), según se determino mediante el análisis de la varianza seguido de la prueba de Tukey.