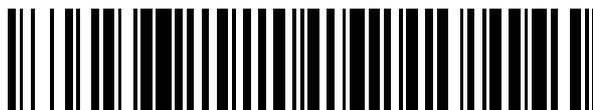


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 418 153**

51 Int. Cl.:

A61K 31/455 (2006.01)

A61K 31/60 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.03.2007 E 07752686 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2013 EP 2026651**

54 Título: **Terapia de combinación con inhibidores no selectivos de COX para prevenir lesiones gástricas relacionadas con COX**

30 Prioridad:

08.03.2006 US 780264 P

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

12.08.2013

73 Titular/es:

**CORTRIA CORPORATION (100.0%)
250 First Avenue
Needham, MA 02494 , US**

72 Inventor/es:

KRANTZ, ALEXANDER

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 418 153 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

Terapia de combinación con inhibidores no selectivos de COX para prevenir lesiones gástricas relacionadas con COX

5

Antecedentes de la invención

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluyendo compuestos tales como ibuprofeno, ketoprofeno y diclofenac, tienen acciones antiinflamatorias y son eficaces en el dolor asociado con la liberación de prostaglandinas y otros mediadores de inflamación. Por ejemplo, se considera que el diclofenac es extremadamente potente y eficaz como agente analgésico y antiinflamatorio. El diclofenac está aprobado en los Estados Unidos para el tratamiento sintomático a largo plazo de artritis reumatoide, artrosis y espondilitis anquilosante. También se considera que es útil para el tratamiento a corto plazo de lesión musculoesquelética aguda, hombro doloroso agudo, dolor posoperatorio y dismenorrea. Además los AINE se han usado ampliamente en terapia para artritis durante varios años.

15

Aunque los AINE están ampliamente aceptados como agentes eficaces para controlar el dolor, su administración puede producir el desarrollo de lesiones gastroduodenales, por ejemplo, úlceras y erosiones, en individuos susceptibles. Se ha sugerido que un factor principal que contribuye al desarrollo de estas lesiones es la presencia de ácido en el estómago e intestino delgado superior de los pacientes. Esta visión está apoyada por estudios clínicos que demuestran una mejora en la tolerancia a los AINE cuando los pacientes también toman dosis independientes de inhibidores de ácidos (Dig. Dis. 12:210-222 (1994); Drug Safety 21: 503-512 (1999); Aliment. Pharmacol. Ther. 12: 135-140 (1998); Am. J. Med. 104(3A):67S-74S (1998); Clin. Ther. 17: 1159-1 173 (1995)). Otros factores principales que contribuyen a la gastropatía asociada con los AINE incluyen un efecto tóxico local de los AINE y la inhibición de prostaglandinas protectoras (Can. J. Gastroenterol. 13: 135-142 (1999) y Pract. Drug Safety 21: 503-512, (1999)), que también pueden hacer a algunos pacientes más susceptibles a los efectos ulcerogénicos de otros estímulos nocivos.

Los intentos para desarrollar AINE que sean inherentemente menos tóxicos para el aparato digestivo han encontrado solo éxito limitado. Por ejemplo, los recientemente desarrollados inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2) muestran una tendencia reducida a producir úlceras y erosiones gastrointestinales, pero un riesgo significativo está aún presente, especialmente si el paciente se expone a otros ulcerógenos (JAMA 284: 1247-1255 (2000); N. Eng. J. Med. 343: 1520-1528 (2000)). Además, los inhibidores de COX-2 pueden no ser tan eficaces como otros AINE en aliviar algunos tipos de dolor y se han asociado con problemas cardiovasculares significativos (JADA 131: 1729-1737 (2000); SCRIP 2617, pg. 19, 14 de febrero, 2001).

35

Otros intentos para producir una terapia de AINE con menos toxicidad gastrointestinal han implicado la administración concomitante de un agente citoprotector. En 1998, Searle empezó a comercializar Arthrotec™ para el tratamiento de la artritis en pacientes con riesgo para desarrollar úlceras GI. Este producto contiene misoprostol (una prostaglandina citoprotectora) y el AINE diclofenac. Aunque los pacientes a los que se administra Arthrotec™ tienen un menor riesgo de desarrollar úlceras, pueden experimentar un número de otros efectos secundarios serios tales como diarrea, espasmos graves y, en el caso de mujeres embarazadas, potencial daño al feto. Otro planteamiento ha sido producir productos AINE con recubrimiento entérico.

40

Sin embargo, incluso aunque estos han mostrado modestas reducciones en daño gastroduodenal en estudios a corto plazo (Scand. J. Gastroenterol. 20: 239-242 (1985) y Scand. J. Gastroenterol. 25:231-234 (1990)), no hay evidencia consistente de un beneficio a largo plazo durante el tratamiento crónico.

45

En conjunto, se puede concluir que el riesgo de toxicidad gastrointestinal en forma de gastritis, erosiones pépticas, úlceras, hemorragias GI, etc., es un problema reconocido asociado con la administración de AINE y que, a pesar del esfuerzo considerable, aún no se ha encontrado una solución ideal.

50

Tascilar O; Saray A; Dizbay-Sak S; Melli M. en Inflammation, Vol. 17, No. 4, 1993, páginas 489-498 describen que el misoprostol aumenta el efecto inflamatorio del ácido acetilsalicílico en un modelo en rata de artritis reumatoide.

El documento WO00/40550 divulga una composición farmacéutica que comprende sal de 1-metilnicotinamida para el tratamiento de enfermedades de la piel y menciona que dicho compuesto se puede formular para la aplicación tópica en trastornos dermatológicos y la aplicación cosmética combinado con ácido salicílico al 0,5-10%.

55

El documento US-B1-634524 enseña una composición que comprende un agonista de prostaglandina F, como latanoprost, y un AINE nepafenac y sus derivados.

60

Chiu L.C.M. et al., en Biomedicine & Pharmacotherapy, Vol. 59, No. Supl. 2, Octubre 2005, páginas S293-S297, menciona una composición que comprende ácido docosahexanoico y un AINE (indometacina, aspirina).

El documento EP-A-0420368 describe una composición que comprende ácido acetilsalicílico y uno de cicaprost/eptaloprost.

65

Suehiro A. et al., en Current Therapeutic Research Excerpta Medica, Vol. 56, No. 6, 1994, páginas 653-659, divulga una composición que comprende ácido eicosahexanoico y ácido acetilsalicílico.

5 Murakami A. et al., en Bioscience Biotechnology and Biochemistry, Vol. 67, No. 5, 2003, páginas 1056-1062 describen el efecto sinérgico de combinaciones de aspirina + genisteína e indometacina + genisteína sobre la formación de mediadores proinflamatorios.

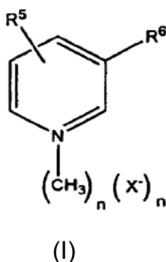
10 Isdale A. et al., en Drug Safety, Vol. 12, No. 5, 1995, páginas 291-298 describen que los AINE causan toxicidad al aparato digestivo y sugiere que la coadministración de prostaglandinas tales como misoprostol para reducir la ulceración gastrointestinal inducida por los AINE.

15 El documento US-B1-6740340 enseña comprimidos que comprenden AINE y misoprostol para contrarrestar los efectos ulcerogénicos de la administración de AINE.

El documento US-A-4123441 divulga análogos de prostaciclina y menciona su potencial utilidad en reducir los efectos gastrointestinales indeseables resultantes de la administración sistémica de inhibidores antiinflamatorios de la prostaglandina sintetasa, por ejemplo, indometacina y aspirina.

20 Compendio de la invención

En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica formulada para la administración oral que comprende un AINE y un mimético de prostaglandinas. El mimético de prostaciclina es una sal de 1-metilnicotinamida, y la composición se formula para la administración oral. La sal de 1-metilnicotinamida está representada por la fórmula (I):



30 en donde R⁵ es H; R⁶ es -CONH₂; n es 1; y X⁻ es un contraión fisiológicamente adecuado.

En una forma de realización, la invención proporciona la composición farmacéutica de la invención, para su uso en el tratamiento o prevención de efectos perjudiciales asociados con la administración de AINE en un sujeto. En una forma de realización, los efectos perjudiciales asociados con la administración de AINE en un sujeto se refieren a una disminución en una o más prostaglandinas en cualquier lugar del aparato digestivo. En otra forma de realización, el efecto perjudicial asociado con la administración de AINE en un sujeto es toxicidad GI. En aún otra forma de realización, la toxicidad GI se selecciona del grupo que consiste en gastritis, erosiones pépticas, ulceración, lesiones gástricas y hemorragias GI.

40 En otra forma de realización, el AINE para su uso en la invención se selecciona del grupo que consiste en aspirina, indometacina, ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, tolmetina, sulindac, meclofenamato, ketoprofeno, piroxicam, flurbiprofeno, diclofenac, ácido acetilsalicílico, acetilsalicilato de sodio, acetilsalicilato de calcio, ácido salicílico, salicilato de sodio, salicilato de colina, salicilato de magnesio, salsalato, salicilato de sodio, diflunisal, ketorolac, carprofeno, ácido mefenámico, meloxicam y nimesulida.

45 En otro aspecto, la composición de la invención se usa en un método de tratamiento del dolor y/o la inflamación en un sujeto, dicho método comprende administrar al sujeto en necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un AINE y una molécula que estimula selectivamente la liberación de una prostaciclina, es decir, el compuesto de fórmula (I).

50 En otra forma de realización, la inflamación se selecciona del grupo que consiste en fiebre, artritis, asma, bronquitis, dismenorrea, tendinitis, bursitis, trastornos inflamatorios de la piel, afecciones gastrointestinales, enfermedades vasculares, dolores de cabeza por migrañas, periarteritis nudosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodoma, fiebre reumática, miastenia grave, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Behcet, polimiositis, hipersensibilidad, conjuntivitis, gingivitis, hinchazón que se produce después de una lesión e isquemia de miocardio. En aún otra forma de realización, la artritis se selecciona de artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis gotosa, lupus eritematoso sistémico, artrosis y artritis juvenil.

En aún otra forma de realización, los trastornos inflamatorios de la piel se seleccionan del grupo que consiste en psoriasis, eccema, quemaduras y dermatitis.

5 En otra forma de realización, las afecciones gastrointestinales se seleccionan del grupo que consiste en síndrome del intestino inflamatorio, enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome del intestino irritable y colitis ulcerosa.

10 En aún otra forma de realización, el dolor se selecciona del grupo que consiste en dismenorrea, lumbalgia, dolor en el cuello, dolor esquelético, dolor posparto, dolor de cabeza, dolor asociado con migraña, dolor de muelas, esguinces, distensiones musculares, artritis, enfermedades articulares degenerativas, gota, espondilitis anquilosante, bursitis, quemaduras, incluyendo heridas por radiación y químicas corrosivas, quemaduras solares, fractura de huesos, enfermedades inmunes y autoinmunes, transformaciones neoplásicas celulares o crecimiento tumoral metastásico, y dolor después de procedimientos quirúrgicos o dentales.

15 En otra forma de realización, la artritis se selecciona de artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis gotosa, lupus eritematoso sistémico, artrosis y artritis juvenil.

20 En aún otra forma de realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un AINE y el compuesto de fórmula (I) se usa para tratar lesiones gástricas, síntomas de toxicidad GI, isquemia, reperfusión, cáncer colorrectal y daño a la mucosa gástrica en un sujeto. En aún otra forma de realización, los síntomas de toxicidad GI se seleccionan del grupo que consiste en gastritis, erosiones pépticas, ulceraciones y hemorragias GI.

En una forma de realización preferida, X es cloruro, benzoato, salicilato, acetato, citrato o lactato.

25 En aún en otra forma de realización preferida, el compuesto de fórmula I se selecciona de cloruro de 1-metilnicotinamida, citrato de 1-metilnicotinamida y lactato de 1-metilnicotinamida.

Descripción detallada de la invención

30 La presente invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende uno o más AINE y un mimético de prostaglandinas, es decir, la sal de 1-metilnicotinamida, la composición se formula para la administración oral, y su uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos, tales como los relacionados con el dolor y la inflamación. El mimético de prostaglandinas estimula selectivamente la liberación de PGI₂. El mimético de prostaglandinas sirve para contrarrestar los efectos secundarios perjudiciales asociados con la administración de AINE.

35 Las complicaciones que surgen del uso crónico de AINE son comunes y se deben principalmente a toxicidad gastrointestinal (GI) en forma de, por ejemplo, gastritis, erosiones pépticas, ulceraciones, lesiones gástricas y hemorragias GI. Esta toxicidad GI se ha atribuido al bloqueo de la isoforma ciclooxigenasa (COX)-1 que es la isoforma principal responsable para la producción de prostaglandinas citoprotectoras (PGE₂ y PGI₂) en el estómago. Sin embargo, esta hipótesis parece estar sobresimplificada.

40 En una serie de artículos que se ocupan de los inhibidores de COX selectivos y no selectivos (revisado en "COX inhibition and NSAID-induced gastric damage-roles in various pathogenic events. "Curr. Top. Med. Chem. 2005; 5(5):475-86) Takeuchi y col. han investigado la relación entre la inhibición de COX y sucesos patogénicos en roedores. Takeuchi y col. concluyen que (1) las propiedades ulcerogénicas gástricas de los AINE no corresponden solamente a la inhibición de COX-1 y requieren la inhibición tanto de COX-1 como de COX-2, (2) la inhibición de COX-1 aumenta la expresión de COX-2 en asociación con hiperomotilidad gástrica, y (3) las prostaglandinas producidas por COX-2 contrarrestan las influencias perjudiciales de la inhibición de COX-1.

45 A la luz de estas observaciones, se garantiza una estrategia designada para estimular la producción de una o más prostaglandinas en un sujeto que de otra manera se eliminan mediante la administración de AINE, y es el objeto de esta invención. Sin estar unido a ninguna teoría, se cree que la estimulación de estas prostaglandinas sirve para contrarrestar las contribuciones de la inhibición de COX inducida por los AINE a las lesiones del aparato digestivo. La producción de tales prostaglandinas eliminadas se puede amplificar mediante el uso de un mimético de prostaglandinas. El mimético de prostaglandinas se administra con uno o más AINE (por ejemplo, naproxeno, diclofenac o indometacina) a un sujeto como una composición farmacéutica formulada para la administración oral.

50 Por ejemplo, las prostaglandinas principales producidas por COX-2 son PGE₂ y PGI₂. Como se ha discutido anteriormente, la eliminación inducida por AINE de cualquiera de estas prostaglandinas puede producir toxicidad GI. Por tanto, la reposición de las concentraciones de cualquiera o ambas de estas prostaglandinas contrarrestará estos efectos adversos. Se ha demostrado que MNA, también denominada 1-metilnicotinamida, en un ensayo trombolítico estimula la secreción de PGI₂ (documento WO05067927A3). Por tanto, la MNA se podría coadministrar, en proporciones adecuadas, con uno o más AINE para contrarrestar los efectos adversos en el aparato digestivo mediante la producción aumentada de PGI₂. Una composición farmacéutica de este tipo también será eficaz para el

55

60

65 tratamiento de enfermedades y trastornos asociados a AINE tales como dolor e inflamación.

De forma similar, se puede usar una composición farmacéutica que comprende uno o más AINE y un mimético de prostaglandinas para el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados a AINE tales como dolor e inflamación mediante administración oral.

5 Definiciones

Se describirán estas y otras formas de realización de la invención con referencia a las siguientes definiciones que, por conveniencia, se recogen aquí.

10 Como se usa en el presente documento, el término "AINE" incluye, pero no está limitado a, esos agentes que inhiben la ciclooxigenasa, la enzima responsable de la biosíntesis de las prostaglandinas y ciertos inhibidores autocoides, incluyendo inhibidores de las varias isoenzimas de la ciclooxigenasa (incluyendo, pero no limitado a, ciclooxigenasa-1 y ciclooxigenasa-2), tales como los AINE comercialmente disponibles aceclofenac, acemetacina, acetaminofeno, acetaminosalol, ácido acetil-salicílico, ácido acetil-salicílico-2-amino-4-picolina, ácido 5-
15 aminoacetilsalicílico, alclofenac, aminoprofeno, amfenac, ampirona, amproxicam, anileridina, bendazac, benoxaprofeno, bermoprofeno, α -bisabolol, bromfenac, acetato del ácido 5-bromosalicílico, bromosaligenina, ácido buclórico, butibufeno, carprofeno, celecoxib, cromoglicato, cinmetacina, clindanac, clopirac, diclofenac sódico, diflunisal, ditazol, droxicam, ácido enfenámico, etodolac, etofenamato, felbinac, fenbufen, ácido fenclórico, fendosal, fenoprofeno, fentiazac, fepradinol, flufenac, ácido flufenámico, flunixina, flunoxaprofeno, flurbiprofeno, glutametacina, salicilato de glicol, ibufenac, ibuprofeno, ibuproxam, indometacina, indoprofeno, isofezolac, isoxepac, isoxicam, ketoprofeno, ketorolac, lornoxicam, loxoprofeno, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, mesalamina, ácido metiacínico, mofezolac, montelukast, ácido micofenólico, nabumetona, naproxeno, ácido niflúmico, nimesulida, olsalazina, oxaceprol, oxaprozina, oxifenbutazona, paracetamol, parsalmida, perisoxal, fenil-acetil-salicilato, fenilbutazona, fenilsalicilato, pirazolac, piroxicam, pirprofeno, pranoprofeno, ácido proticínico, reserveratol, salacetamida, salicilamida, ácido salicilamida-O-acetilo, ácido salicilsulfúrico, salicina, salicilamida, salsalato, sulindac, suprofeno, suxibutazona, tamoxifeno, tenoxicam, teofilina, ácido tiaprofénico, tiaramida, ticlopidina, tinoridina, ácido tolfenámico, tolmetina, tropesina, xenbucina, ximoprofeno, zaltoprofeno, zomepirac, tomoxiprol, zafirlukast y ciclosporina. Se divulgan géneros de AINE adicionales y compuestos AINE particulares en la patente en EE UU No. 6.297.260 (especialmente es las fórmulas genéricas de su reivindicación 1 y la enumeración de la lista específica de los AINE contenida en el mismo y en la reivindicación 3, y AINE de tiazulideno divulgados en la solicitud de patente internacional WO 01/87890). Los AINE preferidos son indometacina, ácido flufenámico, flunixina y teofilina. El más preferido es indometacina, diclofenac y naproxeno. En ciertas formas de realización, la subunidad AINE no es ni ácido acetilsalicílico ni ácido micofenólico. Además, The Merck Manual, 16ª Edición, Merck Research Laboratories (1990) pp. 1308-1309, así como The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9ª edición, Macmillan Publishing Co., 1996, pp. 617-655, proporcionan ejemplos bien conocidos de AINE.

Las siguientes referencias describen varios AINE adecuados para su uso en la invención descrita en el presente documento, y procesos para su fabricación: patente en EE UU No. 3.558.690 a Sallmann y Pfister, (cedida a Ciba Geigy), concedida en 1971; patente en EE UU No. 3.843.681 (cedida a American Home Products), concedida en 1974; patente en EE UU No. 3.766.263 a Godfrey, (cedida a Reckitt and Colman) concedida 1973; patente en EE UU No. 3.845.215 a Godfrey (cedida a Reckitt y Colman) concedida en 1974; patente en EE UU No. 3.600.437 a Marshall (cedida a EH Lilly), concedida en 1971; patente en EE UU No. 3.228.831 a Nicholson y Adams, (cedida a Boots Pure Drug), concedida en 1966; (patente en EE UU No. 3.385.886 a Nicholson y Adams, (cedida a Boots Pure Drug) concedida en 1968; patente en EE UU No. 3.161.654 a Shen, (cedida a Merck a Co.), concedida en 1964; patente en EE UU No. 3.904.682 a Fried y Harrison, (cedida a Syntex), concedida en 1975; patente en EE UU No. 4.009.197 a Fried y Harrison, (cedida a Syntex), concedida en 1977; patente en EE UU No. 3.591.584 a Lombardino (cedida a Pfizer) concedida en 1971; patente en EE UU No. 5.068.458 a Dales et al., (cedida a Beecham Group, PLC), concedida el 26 de Nov., 1991; patente en EE UU No. 5.008.283 a Blackburn et al., (cedida a Pfizer, Inc.), concedida el 16 de abril, 1991; y patente en EE UU No. 5.006.547 a Loose (cedida a Pfizer), concedida el 9 de abril, 1991.

Los AINE preferidos son esos agentes que se han comercializado al público.

55 Como se usa en el presente documento, el término "mimético de prostaglandinas" se refiere a la molécula de MNA. Sin estar unido a ninguna teoría, se cree que la estimulación de la liberación de prostaglandinas particulares contrarresta los efectos perjudiciales (o un síntoma de los efectos perjudiciales) asociados con el uso de AINE (por ejemplo, toxicidad GI).

60 La expresión "efectos perjudiciales asociados con el uso de AINE", como se usa en el presente documento, describe las enfermedades y trastornos que se pueden tratar o prevenir (o un síntoma de tal enfermedad o trastorno que se pueda reducir) por el mimético de prostaglandinas.

65 De forma alternativa, los "efectos perjudiciales asociados con el uso de AINE" puede describir enfermedades y trastornos que se pueden tratar o prevenir (o un síntoma de tal enfermedad o trastorno que se pueda reducir) por el mimético de prostaglandinas usado en la composición de la invención en la que el mimético de prostaglandinas selectivamente estimula la liberación de una prostaglandina. Un mimético de prostaglandinas que "selectivamente

estimula la liberación de una prostaglandina” no actúa directamente sobre los receptores que se unen a prostaglandinas pero crea niveles elevados de una prostaglandina particular que están disponibles para la unión aumentada de esa prostaglandina a su(s) receptor(es) diana. Tales miméticos de prostaglandinas, es decir MNA, se denominan en el presente documento “miméticos selectivos de prostaglandinas”.

5 “Enfermedades y trastornos asociados a AINE” se refiere a cualquier enfermedad, trastorno o afección que se puede tratar en un sujeto en necesidad de ello con administración de AINE. Los ejemplos de enfermedades y trastornos asociadas a AINE incluyen, pero no están limitados a, dolor e inflamación.

10 Como se usa en el presente documento, el término “dolor” incluye todos los tipos de dolor. El dolor incluye, pero no está limitado a, dolores crónicos, tales como dolor por artritis (por ejemplo, dolor asociado con artrosis y artritis reumatoide), dolor neuropático, y dolor posoperatorio, lumbago crónico, cefalea en brotes, neuralgia por herpes, dolor de miembros fantasma, dolor central, dolor dental, dolor neuropático, dolor resistente a opiodes, dolor visceral, dolor quirúrgico, dolor por lesión ósea, dolor durante el parto, dolor resultante de quemaduras, incluyendo quemaduras solares, dolor posparto, migraña, dolor de angina de pecho, y dolor relacionado con el aparato genitourinario, incluyendo cistitis. El término también se refiere al dolor nociocectivo o nocicepción. El término se debe referir a dolores persistentes, tales como, pero no limitado a, dolor neuropático, neuropatía diabética, fibromialgia, dolor asociado con trastornos somatoformos, dolor artrítico, dolor canceroso, dolor de cuello, dolor de hombro, dolor de espalda, dolores de cabeza en brotes, dolor de cabeza de tipo tensión, migraña, neuralgia por herpes, dolor de miembros fantasmas, dolor central, dolor dental, dolor tradicionalmente resistente al tratamiento con AINE, y dolor posoperatorio. El término dolor también se refiere al dolor asociado con las enfermedades y trastornos relacionados con la inflamación, descritos en el presente documento.

25 Los expertos en la materia entenderán que el término “inflamación” y “enfermedad y trastorno relacionados con la inflamación” incluye cualquier afección caracterizada por una respuesta protectora localizada provocada por la lesión o destrucción de tejidos resultante de cualquiera de las causas mencionadas en el presente documento anteriormente, y que se manifiesta mediante calor, hinchazón, dolor, enrojecimiento, dilatación de vasos sanguíneos y/o flujo de sangre aumentado, invasión del área afectada por glóbulos blancos, pérdida de función y/o cualquier otro síntoma que se sabe está asociado con la afección inflamatoria. Por tanto, se entiende que el término incluye, entre otros, inflamación aguda, crónica, ulcerativa, específica, alérgica y necrótica, así como todas las otras formas de inflamación que conocen los expertos en la materia. El término también incluye artritis (incluyendo artrosis y artritis reumatoide), enfermedad intestinal inflamatoria, eccema, psoriasis, dermatitis atópica, artropatía psoriásica y asma, inflamación posoperatoria, inflamación dental, enfermedades inflamatorias oculares agudas y crónicas, conjuntivitis. Las composiciones de la invención objeto ventajosamente pueden bloquear la ruta inflamatoria inmunogénica, proporcionando de esta manera un método para inhibir la inflamación inmunogénica. Según esto, las composiciones objeto pueden ser útiles en el tratamiento de inflamación neurogénica, presente en diferentes procesos, tales como diabetes, asma, cistitis, gingivitis, migraña, dermatitis, rinitis, psoriasis, inflamación de los nervios ciático y lumbar, procesos gastrointestinales, inflamación ocular, y respuesta alérgica aguda, asma, artritis reumatoide, artrosis y otras afecciones inflamatorias que implican inflamación aguda y/o crónica de las articulaciones en un sujeto, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano.

45 Como se usa en el presente documento, el término “toxicidad gastrointestinal” (o “toxicidad GI”) incluye, pero no está limitado a, los efectos secundarios gastrointestinales asociados con la administración de uno o más AINE a un sujeto, tales como, por ejemplo, diarrea y flatulencia de formación temprana y tardía, náuseas, vómitos, anorexia, leucopenia, anemia, neutropenia, astenia, cólicos, fiebre, dolor, pérdida de peso corporal, deshidratación, alopecia, disnea, insomnio, mareo, mucositis, xerostomía, e insuficiencia renal, así como enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, estreñimiento, úlcera péptica, enteritis parcial, colitis ulcerosa, diverticulitis, hemorragia gastrointestinal, enteritis regional, diverticulitis, lesiones gastrointestinales, hemorragia gastrointestinal, trastornos de coagulación, hipoprotrombinemia, hemofilia u otros problemas de hemorragias, enfermedad renal y similares. Además, el término “toxicidad gastrointestinal” se refiere a cualquier enfermedad, afección o trastorno, o un síntoma de una enfermedad, afección o trastorno relacionado con un descenso en una o más prostaglandinas (por ejemplo, PGE2 y PGI2) en cualquier parte del aparato digestivo. En una forma de realización particular, el término “toxicidad gastrointestinal” se refiere a cualquier enfermedad, afección o trastorno, o un síntoma de una enfermedad, afección o trastorno relacionado con una disminución en una o más prostaglandinas (por ejemplo, PGE2 y PGI2) en el estómago.

60 Las composiciones de la presente invención tienen “propiedades que alivian el dolor”, “propiedades que alivian la inflamación”, así como “propiedades que alivian la toxicidad GI”. El término “propiedades que alivian el dolor”, se define generalmente en el presente documento para incluir las expresiones “supresoras del dolor”, “reductoras del dolor” e “inhibidoras del dolor” ya que la invención es aplicable al alivio del dolor existente, así como a la supresión o inhibición de dolor que de otra manera se produciría de un suceso causante de dolor inminente. De forma similar, el término “propiedades que alivian la inflamación” generalmente se define en el presente documento para que incluya las expresiones “supresoras de la inflamación”, “reductoras de la inflamación” e “inhibidoras de la inflamación” ya que la invención es aplicable al alivio de la inflamación existente, así como a la supresión o inhibición de la inflamación que de otra manera se produciría de un suceso causante de inflamación inminente. Además, el término “propiedades que alivian la toxicidad GI” generalmente se define en el presente documento para que incluya las

expresiones “supresoras de la toxicidad GI”, “reductoras de la toxicidad GI” e “inhibidoras de la toxicidad GI” ya que la invención es aplicable al alivio de la toxicidad GI existente, así como a la supresión o inhibición de la toxicidad GI que de otra manera se produciría de un suceso causante de toxicidad GI inminente (por ejemplo, la administración de un AINE a un sujeto).

El término “tratamiento” o “tratar”, como se usa en el presente documento, se define como la aplicación o administración de una composición farmacéutica de la invención, a un sujeto que padece dolor y/o inflamación, un síntoma de dolor y/o inflamación o una predisposición hacia dolor y/o inflamación, con el propósito de curar, sanar, aliviar, suprimir, alterar, remediar, mejorar, restablecer o afectar al dolor y/o inflamación, los síntomas del dolor y/o la inflamación o el dolor y/o la inflamación mismos. Además, el término se refiere a la administración de una composición farmacéutica de la invención, a un sujeto que padece toxicidad GI, un síntoma de toxicidad GI o una predisposición hacia toxicidad GI, con el propósito de de curar, sanar, aliviar, suprimir, alterar, remediar, mejorar, restablecer o afectar la toxicidad GI, los síntomas de la toxicidad GI o la toxicidad GI misma. En formas de realización particulares, la toxicidad GI que se va a tratar se asocia con la administración de uno o más AINE. Tales tratamientos se pueden adaptar o modificar específicamente, basado en el conocimiento obtenido del campo de la farmacogenómica.

El término “sujeto” incluye organismos vivientes en los que se puede producir dolor y/o inflamación, o que son susceptibles al dolor, inflamación y/o toxicidad GI. El término “sujeto” incluye animales (por ejemplo, mamíferos, por ejemplo, gatos, perros, caballos, cerdos, vacas, cabras, ovejas, roedores, por ejemplo, ratones o ratas, conejos, ardillas, osos, primates (por ejemplo, chimpancés, monos, gorilas y seres humanos)), así como pollos, patos, gansos, y especies transgénicas de los mismos, y células derivadas de los mismos. En una forma de realización preferida, el término “sujeto” se refiere a un ser humano. En una forma de realización, el sujeto es un ser humano con un riesgo aumentado para toxicidad GI, tal como uno que padece diabetes.

La administración de las composiciones de la presente invención a un sujeto que se va a tratar se puede llevar a cabo usando procedimientos conocidos, a dosis y durante periodos de tiempo eficaces para tratar el dolor y/o la inflamación, o la toxicidad GI, en el sujeto. En ciertas formas de realización, la toxicidad GI en el sujeto se asocia con el uso de AINE. Una cantidad eficaz de las composiciones terapéuticas necesarias para alcanzar un efecto terapéutico puede variar según factores tales como el estado de la enfermedad o trastorno en el sujeto, la edad, sexo y peso del sujeto, y la capacidad de las composiciones terapéuticas de inhibir el dolor y/o la inflamación en el sujeto. Las pautas de dosis se pueden ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, se pueden administrar varias dosis divididas al día o la dosis se puede reducir proporcionalmente según indiquen las exigencias de la situación terapéutica. Un ejemplo no limitante de un intervalo de dosis eficaz para el compuesto de la invención (por ejemplo, una sal de 1-metilnicotinamida en combinación con un AINE) es entre 0,25 y 500 mg/kg de peso corporal/al día. El experto en la materia sería capaz de estudiar los factores relevantes y hacer la determinación respecto a la cantidad eficaz del compuesto terapéutico sin experimentación excesiva. Los niveles de dosis reales de los principios activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden variar de modo que se obtenga una cantidad del principio activo que es eficaz para alcanzar la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración particulares, sin que sea tóxico para el paciente.

En particular, el nivel de dosis seleccionado dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto particular de la presente invención empleado, el tiempo de administración, la velocidad de excreción del AINE particular que se emplea, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos o materiales usados en combinación con la composición particular empleada, la edad, sexo, peso, estado, salud general y antecedentes médicos del paciente que se trata, y factores similares bien conocidos en las artes médicas.

Un médico, por ejemplo, médico o veterinario, experto en la materia puede fácilmente determinar y recetar la cantidad eficaz de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario podría empezar con dosis de los compuestos de la invención empleados en la composición farmacéutica a niveles menores de los requeridos para alcanzar el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosis hasta que se alcance el efecto.

La pauta de administración puede afectar lo que constituye una cantidad eficaz. Las formulaciones terapéuticas se pueden administrar al sujeto bien antes de o después del inicio del dolor y/o la inflamación o la toxicidad GI. Por ejemplo, una sal de 1-metilnicotinamida se puede administrar con un AINE para neutralizar la toxicidad GI asociada con el uso de AINE, o se puede administrar 1-metilnicotinamida sola, por ejemplo, después de la administración de un AINE. Además, se pueden administrar varias dosis divididas, así como dosis escalonadas, a diario o secuencialmente. Además, las dosis de las formulaciones terapéuticas se pueden aumentar o disminuir proporcionalmente según indiquen las exigencias de la situación terapéutica o profiláctica.

En formas de realización particulares, es especialmente ventajoso formular composiciones en formas farmacéuticas unitarias para facilidad de administración y uniformidad de las dosis. Las formas farmacéuticas unitarias como se usa en el presente documento se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para los sujetos que se van a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada del compuesto terapéutico calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. La especificación

para las formas farmacéuticas unitarias de la invención está dictada por y son directamente dependiente de (a) las características únicas del compuesto terapéutico y el efecto terapéutico particular que se va a alcanzar, y (b) las limitaciones inherentes en la técnica de la composición/formulación de tal compuesto terapéutico para el tratamiento de un dolor, inflamación y/o toxicidad GI en sujetos.

5 El derivado de nicotinamida de la invención se puede sintetizar usando técnicas que conoce bien el experto en la materia.

10 En una forma de realización preferida de la invención, la composición comprende el derivado de nicotinamida de fórmula (I) en combinación con uno o más AINE, muestra propiedades que alivian el dolor y/o la inflamación en un sujeto. En otra forma de realización preferida de la invención, el derivado de nicotinamida de fórmula I, solo o en combinación con uno o más AINE, contrarresta la toxicidad GI asociada con la administración de AINE. En una forma de realización preferida, el sujeto es un mamífero. En otra forma de realización, el sujeto es un ser humano.

15 La 1-metilnicotinamida se usa como agente citoprotector (es decir, "que preserva el intestino").

Una composición farmacéutica particularmente preferida de la invención consiste en una sal de 1-metilnicotinamida y naproxeno para su uso en el tratamiento del dolor y/o la inflamación en un sujeto en necesidad de ello

20 Otra composición farmacéutica particularmente preferida de la invención consiste en una sal de 1-metilnicotinamida e indometacina para su uso en el tratamiento del dolor y/o la inflamación en un sujeto en necesidad de ello.

Otra composición farmacéutica particularmente preferida de la invención consiste en una sal de 1-metilnicotinamida y diclofenac para su uso en el tratamiento del dolor y/o la inflamación en un sujeto en necesidad de ello.

25 El compuesto de fórmula (I) se puede usar para tratar toxicidad gastrointestinal en un sujeto.

Otra composición farmacéutica particularmente preferida de la invención consiste en una sal de 1-metilnicotinamida y aspirina para su uso en el tratamiento del dolor y/o la inflamación en un sujeto en necesidad de ello.

30 Otra composición farmacéutica particularmente preferida de la invención consiste en una sal de 1-metilnicotinamida y aspirina para su uso en el tratamiento de toxicidad gastrointestinal en un sujeto en necesidad de ello.

35 En otra forma de realización, el compuesto de fórmula (I) se puede administrar a un sujeto para contrarrestar los efectos secundarios adversos, por ejemplo, toxicidad gastrointestinal, de un AINE. En aún otra forma de realización, la sal cloruro de MNA se administra a un sujeto para contrarrestar los efectos secundarios adversos, por ejemplo, toxicidad gastrointestinal, de un AINE. En todavía otra forma de realización, se administra NMA a un sujeto para tratar la toxicidad gastrointestinal.

40 Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de los compuestos administrados preparada a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos, solvatos, hidratos o clatratos de los mismos. Los ejemplos de tales ácidos inorgánicos con clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados se pueden seleccionar por ejemplo, de la clases de ácidos orgánicos alifáticos, aromáticos, carboxílicos y sulfónicos, ejemplos de los cuales son fórmico, acético, propiónico, succínico, canforsulfónico, cítrico, fumárico, glucónico, isetiónico, láctico, málico, mícico, tartárico, para-toluensulfónico, glicólico, glucurónico, maleico, furoico, glutámico, benzoico, antranílico, salicílico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, pantoténico, bencenes[ϵ]fónico (besilato), esteárico, sulfanílico, algínico, galacturónico, y similares. Preparar una "sal farmacéuticamente aceptable" produce el compuesto de fórmula (I) que tiene un "contraíón fisiológicamente adecuado", por ejemplo, Cl⁻.

Según aspecto de la presente invención se divulga un método de alcanzar un efecto terapéutico para el tratamiento de un paciente que padece dolor y/o enfermedad o trastorno relacionado con inflamación que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación farmacéutica que comprende como principios activos (i) un mimético de prostaglandinas de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) un AINE o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente. Según otro aspecto de la presente invención se divulga un método de alcanzar un efecto terapéutico para el tratamiento de un paciente que padece toxicidad GI, así como una enfermedad o trastorno asociado a AINE administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación farmacéutica que comprende como ingredientes activos (i) un mimético de prostaglandinas de fórmula (I); y (ii) un AINE o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente. Según otro aspecto de la presente invención se proporciona un método de alcanzar un efecto terapéutico para el tratamiento de un paciente que padece toxicidad GI que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación farmacéutica que comprende como ingredientes activos (i) una sal de 1-metilnicotinamida; y (ii) un AINE o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al paciente.

65

En otra forma de realización de este aspecto de la presente invención el efecto terapéutico alcanzado puede ser sinérgico, en que, el efecto terapéutico es mayor que la suma del efecto terapéutico alcanzado mediante la administración de los ingredientes activos por separado.

5 En algunas formas de realización, un mimético de prostaglandinas de fórmula (I) y uno o más AINE se incluyen en una única composición, que se administra a un sujeto que experimenta dolor y/o inflamación, o toxicidad GI. En otras formas de realización, un derivado de nicotinamida de fórmula (I) y uno o más AINE se administran por separado a tal sujeto. El primer y al menos un segundo compuesto se pueden bien coadministrar a un sujeto (es decir, al mismo tiempo) o administrarse secuencialmente (es decir, uno después del otro).

10 Una combinación de compuestos descrita en el presente documento puede producir un aumento sinérgico en eficacia contra el dolor y/o la inflamación, relativo a la eficacia después de la administración de cada compuesto cuando se usan solos, o tal aumento puede ser aditivo. Las composiciones descritas en el presente documento típicamente incluyen dosis menores de cada compuesto en una composición, evitando de esta manera interacciones adversas entre los compuestos y/o efectos secundarios dañinos tales como los que se han descrito para compuestos similares. Además, las cantidades normales de cada compuesto cuando se dan en combinación podrían proporcionar mayor eficacia en sujetos que bien son resistentes o mínimamente sensibles a cada compuesto cuando se usan solos.

15 Se puede calcular un efecto sinérgico, por ejemplo, usando métodos adecuados tales como, por ejemplo, la ecuación sigmoidea-Emax (Holford, N. H. G. y Scheiner, L. B., Clin. Pharmacokinet. 6: 429-453 (1981)), la ecuación de aditividad de Loewe (Loewe, S. y Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 1 14: 313-326 (1926)) y la ecuación de efecto mediana (Chou, T. C. y Talalay, P., Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55 (1984)). Cada ecuación referida anteriormente se puede aplicar a datos experimentales para generar un gráfico correspondiente para ayudar en la evaluación de los efectos de la combinación de fármacos. Los gráficos correspondientes asociados con las ecuaciones referidas anteriormente son la curva de concentración-efecto, la curva de isoblograma y la curva del índice de combinación, respectivamente.

20 Cada uno de los componentes de la composición farmacéutica de la invención ((i) una nicotinamida de fórmula (I), y (ii) un AINE para la administración pueden estar individualmente en el intervalo desde aproximadamente 1 ng hasta aproximadamente 10.000 mg, desde aproximadamente 5 ng hasta aproximadamente 9.500 mg, desde aproximadamente 10 ng hasta aproximadamente 9.000 mg, desde aproximadamente 20 ng hasta aproximadamente 8.500 mg, desde aproximadamente 30 ng hasta aproximadamente 7.500 mg, desde aproximadamente 40 ng hasta aproximadamente 7.000 mg, desde aproximadamente 50 ng hasta aproximadamente 6.500 mg, desde aproximadamente 100 ng hasta aproximadamente 6.000 mg, desde aproximadamente 200 ng hasta aproximadamente 5.500 mg, desde aproximadamente 300 ng hasta aproximadamente 5.000 mg, desde aproximadamente 400 ng hasta aproximadamente 4.000 mg, desde aproximadamente 1 µg hasta aproximadamente 3.500 mg, desde aproximadamente 5 µg hasta aproximadamente 3.000 mg, desde aproximadamente 10 µg hasta aproximadamente 2.600 mg, desde aproximadamente 20 µg hasta aproximadamente 2575 mg, desde aproximadamente 30 µg hasta aproximadamente 2.550 mg, desde aproximadamente 40 µg hasta aproximadamente 2.500 mg, desde aproximadamente 50 µg hasta aproximadamente 2.475 mg, desde aproximadamente 100 µg hasta aproximadamente 2.450 mg, desde aproximadamente 200 µg hasta aproximadamente 2425 mg, desde aproximadamente 300 µg hasta aproximadamente 2.000 mg, desde aproximadamente 400 µg hasta aproximadamente 1.175 mg, desde aproximadamente 500 µg hasta aproximadamente 1.150 mg, desde aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 1.125 mg, desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 1.100 mg, desde aproximadamente 1,25 mg hasta aproximadamente 1.075 mg, desde aproximadamente 1,5 mg hasta aproximadamente 1.050 mg, desde aproximadamente 2,0 mg hasta aproximadamente 1.025 mg, desde aproximadamente 2,5 mg hasta aproximadamente 1.000 mg, desde aproximadamente 3,0 mg hasta aproximadamente 975 mg, desde aproximadamente 3,5 mg hasta aproximadamente 950 mg, desde aproximadamente 4,0 mg hasta aproximadamente 925 mg, desde aproximadamente 4,5 mg hasta aproximadamente 900 mg, desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 875 mg, desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 850 mg, desde aproximadamente 20 mg hasta aproximadamente 825 mg, desde aproximadamente 30 mg hasta aproximadamente 800 mg, desde aproximadamente 40 mg hasta aproximadamente 775 mg, desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 750 mg, desde aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 725 mg, desde aproximadamente 200 mg hasta aproximadamente 700 mg, desde aproximadamente 300 mg hasta aproximadamente 675 mg, desde aproximadamente 400 mg hasta aproximadamente 650 mg, aproximadamente 500 mg o desde aproximadamente 525 mg hasta aproximadamente 625 mg.

25 En algunas formas de realización, la dosis de un derivado de nicotinamida de la invención para el tratamiento del dolor y/o la inflamación o la toxicidad GI es entre aproximadamente 0,0001 mg y aproximadamente 25 mg. En algunas formas de realización, una dosis de un derivado de nicotinamida de la invención usado en las composiciones descritas en el presente documento es menor de aproximadamente 100 mg, o menor de aproximadamente 80 mg, o menor de aproximadamente 60 mg, o menor de aproximadamente 50 mg, o menor de aproximadamente 30 mg, o menor de aproximadamente 20 mg, o menor de aproximadamente 10 mg, o menor de aproximadamente 5 mg, o menor de aproximadamente 2 mg o menor de aproximadamente 0,5 mg. De forma

similar, en algunas formas de realización, una dosis de un segundo compuesto (es decir, un AINE) como se describe en el presente documento es menor de aproximadamente 1000 mg, o menor de aproximadamente 800 mg, o menor de aproximadamente 600 mg, o menor de aproximadamente 500 mg, o menor de aproximadamente 400 mg, o menor de aproximadamente 300 mg, o menor de aproximadamente 200 mg, o menor de aproximadamente 100 mg, o menor de aproximadamente 50 mg, o menor de aproximadamente 40 mg, o menor de aproximadamente 30 mg, o menor de aproximadamente 25 mg, o menor de aproximadamente 20 mg, o menor de aproximadamente 15 mg, o menor de aproximadamente 10 mg, o menor de aproximadamente 5 mg, o menor de aproximadamente 2 mg, o menor de aproximadamente 1 mg, o menor de aproximadamente 0,5 mg.

En una forma de realización, el mimético de prostaglandinas de fórmula (I) (MNA) se administra primero, seguido por la administración de un AINE. En otra forma de realización, el AINE se administra primero seguido por la administración del mimético de prostaglandinas de fórmula (I) (MNA). En aún otra forma de realización, el mimético de prostaglandinas de fórmula (I) (MNA) y el AINE se administran al mismo tiempo.

15 **Formulación para la administración**

En otra forma de realización, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica embalada que comprende un envase que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de una nicotinamida de fórmula (I), sola o en combinación con uno o más AINE; e instrucciones para usar el compuesto para tratar, prevenir, o reducir uno o más síntomas de una o más afecciones relacionadas con dolor, inflamación y/o toxicidad GI en un sujeto.

El término “envase” incluye cualquier receptáculo para contener la composición farmacéutica. Por ejemplo, en una forma de realización, el envase es el embalaje que contiene la composición farmacéutica. En otras formas de realización, el envase no es el embalaje que contiene la composición farmacéutica, es decir, el envase es un receptáculo, tal como una caja o un vial que contiene la composición farmacéutica embalada o la composición farmacéutica sin embalar y las instrucciones para el uso de la composición farmacéutica. Además, las técnicas de embalaje se conocen bien en la técnica. Se debe entender que las instrucciones para el uso de la composición farmacéutica pueden estar contenidas en el embalaje que contiene la composición farmacéutica, y como tal las instrucciones forman una relación funcional aumentada con el producto embalado. Sin embargo, se debe entender que las instrucciones pueden contener información respecto a la capacidad del compuesto para realizar su función pretendida, por ejemplo, tratar, prevenir o reducir una o más anomalías relacionadas con el dolor, la inflamación y/o la toxicidad GI en un sujeto.

Otra forma de realización de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de nicotinamida de fórmula I y un soporte farmacéuticamente aceptable. La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” describe la cantidad del derivado de nicotinamida de fórmula I de la invención que es eficaz para tratar uno o más síntomas del dolor y/o la inflamación en un sujeto.

La expresión “soporte farmacéuticamente aceptable” incluye un material, composición o soporte farmacéuticamente aceptable, tal como un relleno líquido o sólido, diluyente, excipiente, solvente o material encapsulante, implicado en llevar o transportar un compuesto(s) de la presente invención dentro de o al sujeto de modo que pueda realizar su función deseada. Típicamente, tales compuestos son llevados o transportados de un órgano, o parte del cuerpo, a otro órgano, o parte del cuerpo. Cada soporte debe ser “aceptable” en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación, y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como soportes farmacéuticamente aceptables incluyen: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tal como almidón de maíz y fécula de patata; celulosa, y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; goma traganto en polvo; malta; gelatina; talco; y otras sustancias no tóxicas compatibles empleadas en formulaciones farmacéuticas. Como se usa en el presente documento “soporte farmacéuticamente aceptable” también incluye cualquiera y todos los recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, y agentes que retrasan la absorción, y similares que son compatibles con la actividad del compuesto, y son fisiológicamente aceptables para el sujeto. También se pueden incorporar compuestos activos suplementarios en las composiciones.

Los compuestos para su uso en la invención se formulan para la administración por vía oral.

Las composiciones y formas farmacéuticas adecuadas incluyen, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, píldoras, cápsulas de gelatina, pastillas, dispersiones, suspensiones, soluciones, jarabes, gránulos, bolas, parches transdérmicos, geles, polvos, pellas, magmas, y pastillas para chupar. Se debe entender que las formulaciones y composiciones que serían útiles en la presente invención no están limitadas a las formulaciones y composiciones particulares que se describen en el presente documento.

Para la administración oral los compuestos pueden estar en forma de comprimidos o cápsulas preparados por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa); rellenos (por ejemplo, almidón de maíz, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, glicolato sódico de almidón); o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de

sodio). Si se desea, los comprimidos se pueden recubrir usando métodos y materiales de recubrimiento adecuados tales como los sistemas de recubrimiento con películas OP ADR Y(TM) disponibles de Colorcon, West Point, Pa. (por ejemplo, OPADRY(TM) tipo OY, tipo OY-C, entérico orgánico tipo OY-P, entérico acuoso tipo OY-A, tipo OY-PM y OPADRY(TM) blanco, 32KI 8400). La preparación líquida para la administración oral puede estar en forma de soluciones, jarabes o suspensiones. Las preparaciones líquidas se pueden preparar por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes suspensores (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agente emulsionante (por ejemplo, lecitina o goma arábiga); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleaginosos o alcohol etílico); y conservantes (por ejemplo p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico).

Formulaciones de liberación controlada y sistemas de administración de fármacos

En ciertas formas de realización, las formulaciones de la presente invención pueden ser, pero no están limitadas a, formulaciones de corto plazo, de terminación rápida, así como de liberación controlada, por ejemplo, sostenida, liberación retrasada y liberación pulsátil.

El término liberación sostenida se usa en su sentido convencional para referirse a una formulación de fármacos que proporciona una liberación gradual de un fármaco a lo largo de un periodo extendido de tiempo, y que puede, aunque no necesariamente, producir niveles sustancialmente constantes en sangre de un fármaco a lo largo de un periodo de tiempo extendido. El periodo de tiempo puede ser tan largo como un mes o más y debe ser una liberación que sea más larga que la misma cantidad de agente administrado en forma embolada. Para la liberación sostenida, los compuestos se pueden formular con un polímero o material hidrofóbico adecuado que proporciona propiedades de liberación sostenida a los compuestos.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de nicotinamida de fórmula (I) se administran a un sujeto, solos o en combinación con un AINE, usando una formulación de liberación sostenida.

El término liberación retrasada se usa en el presente documento en su sentido convencional para referirse a una formulación de fármacos que proporciona una liberación inicial del fármaco después de algún retraso tras la administración del fármaco que, aunque no necesariamente, incluye un retraso desde aproximadamente 10 minutos hasta aproximadamente 12 horas. El término liberación pulsátil se usa en el presente documento en su sentido convencional para referirse a una formulación de fármacos que proporciona la liberación del fármaco de tal modo que produzca perfiles en plasma pulsados del fármaco después de la administración del fármaco.

El término liberación inmediata se usa en su sentido convencional para referirse a una formulación de fármaco que proporciona la liberación del fármaco inmediatamente después de la administración del fármaco. Como se usa en el presente documento, corto plazo se refiere a cualquier periodo de tiempo de hasta e incluyendo aproximadamente 8 horas, aproximadamente 7 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 40 minutos, aproximadamente 20 minutos, o aproximadamente 10 minutos después de la administración del fármaco.

Como se usa en el presente documento, terminación rápida se refiere a cualquier periodo de tiempo de hasta e incluyendo aproximadamente 8 horas, aproximadamente 7 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 40 minutos, aproximadamente 20 minutos, o aproximadamente 10 minutos después de la administración del fármaco.

Dosis

La cantidad terapéuticamente eficaz o dosis de un compuesto de la presente invención dependerá de la edad, sexo y peso del paciente, el estado médico actual del paciente y la naturaleza del dolor, la inflamación y/o la toxicidad GI que se trata. El experto en la materia podrá determinar las dosis apropiadas dependiendo de estos y otros factores. Una dosis adecuada de un compuesto de la presente invención puede estar en el intervalo desde aproximadamente 0,001 mg hasta aproximadamente 1000 mg al día, tal como desde 0,001 mg hasta aproximadamente 500 mg al día, tal como desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 100 mg, por ejemplo, desde aproximadamente 0,05 mg hasta aproximadamente 50 mg, tal como desde aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 25 mg al día. La dosis se puede administrar en una única dosis o en múltiples dosis, por ejemplo de 1 a 4 o más veces al día. Cuando se usan múltiples dosis, la cantidad de cada dosis puede ser igual o diferente. Por ejemplo, una dosis de 1 mg al día se puede administrar como dos dosis de 0,5 mg, con aproximadamente un intervalo de 12 horas entre dosis.

Se entiende que la cantidad de compuesto dosificado al día se puede administrar cada día, en días alternos, cada 2 días, cada 3 días, cada 4 días, cada 5 días, etc. Por ejemplo, con la administración en días alternos, se puede iniciar una dosis de 5 mg al día el lunes con una primera dosis posterior de 5 mg al día administrada el miércoles, una segunda dosis posterior de 5 mg al día administrada el viernes, etc.

Los compuestos para su uso en el método de la invención se pueden formular en formas farmacéuticas unitarias. El término "forma farmacéutica unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos sometidos a tratamiento, cada dosis contiene una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, opcionalmente en asociación con un soporte farmacéuticamente aceptable. La forma farmacéutica unitaria puede ser para una dosis diaria única o una de múltiples dosis diarias (por ejemplo, desde aproximadamente 1 a 4 o más veces al día). Cuando se usan dosis diarias múltiples, la forma farmacéutica unitaria puede ser igual o diferente para cada dosis.

Ejemplificación de la invención

La invención se ilustra adicionalmente mediante el siguiente ejemplo, que se podría usar para examinar la actividad liberadora de prostaglandinas de los compuestos de la invención. El ejemplo no se debe interpretar como limitante adicional. Los modelos animales usados a lo largo de los ejemplos son modelos animales aceptados y la demostración de la eficacia en estos modelos animales es predictiva de eficacia en seres humanos.

Ejemplo 1:

Se puede evaluar la actividad trombolítica del mimético de prostaglandinas de la invención usando el ensayo descrito en el documento WO 2005/067927. Este ensayo se usó para demostrar que el cloruro de 1-metilnicotinamida tiene la capacidad de inducir la liberación de prostaciclina en modelos animales.

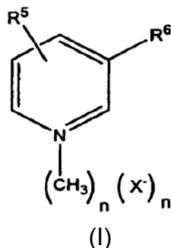
Ejemplo 2:

En este estudio, se usó estreptozocina (70 mg/kg inyectada por vía intraperitoneal) para inducir diabetes mellitus y ratas no diabéticas y diabéticas se pretrataron 30 minutos antes de la exposición a aspirina (ASA; 150 mg/kg en HCl 0,1 N i.g.) o 3,5 horas de estrés por inmersión en agua e inmovilización (WRS) con 1) vehículo (solución salina) o 2) MNA (2,5-50 mg/kg i.g.). Se determinó el área y número de lesiones gástricas por planimetría, se examinó el flujo sanguíneo gástrico (FSG) por la técnica de depuración de gas H₂, y se determinaron la actividad mieloperoxidasa (MPO), actividad de superóxido dismutasa (SOD) y la concentración de malonildialdehído (MDA) como un índice de la peroxidación lipídica en la mucosa gástrica usando ELISA. La expresión génica de IL-1 β y TNF- α en la mucosa gástrica y sus niveles en plasma se evaluaron por RT-PCR y ELISA, respectivamente. ASA y WRS produjeron lesiones gástricas típicas y redujeron significativamente el FSG (en el 35% y el 28% del basal) y aumentaron la actividad MPO (2-3 veces) y el contenido de MDA en la mucosa gástrica y estos efectos aumentaron significativamente en ratas diabéticas (glucosa en plasma < 400 mg/dl). Los efectos ulcerogénicos de ASA o WRS estuvieron acompañados por la caída en el FSG y la sobreexpresión de los ARNm para TNF- α e IL-1 β , así como un aumento marcado en sus niveles en plasma. MNA atenuó de forma dependiente de la dosis las erosiones gástricas inducidas por ASA y WRS en animales diabéticos y no diabéticos al tiempo que subía el FSG en mucosa gástrica intacta y lesionada en aproximadamente el 22% y el 33%, respectivamente, y produjo disminución de IL-1 β y TNF- α . La actividad SOD de la mucosa disminuyó significativamente mientras que la actividad MDA aumentó significativamente en animales expuesto a ASA y WRS sin o con diabetes y estos efectos se atenuaron marcadamente por MNA. Estos estudios demuestran que 1) la diabetes aumenta la susceptibilidad de la mucosa gástrica al daño inducido por ASA y WRS a través de un mecanismo que implica una caída en el FSG, la supresión de la actividad SOD, un aumento en la peroxidación de lípidos y la sobreexpresión de las citoquinas proinflamatorias IL-1 β y TNF- α , y 2) MNA proporciona protección contra el daño inducido por ASA y WRS. Este experimento también se describe en un resumen publicado para Digestive Disease Week 2006 (20-25 de Mayo, 2006, Los Angeles, California; <http://www.medscape.com/viewprogram/5452>).

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) y una sal de 1-metilnicotinamida de fórmula (I):

5



10

en donde R^5 es H; R^6 es $-\text{COHN}_2$; n es 1; y X es un contraión fisiológicamente adecuado; en donde la composición se formula para la administración oral.

15

2. La composición de la reivindicación 1, en donde X⁻ es el anión cloruro, benzoato, salicilato, acetato, citrato o lactato.
3. La composición de la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (I) se selecciona de cloruro de 1-metilnicotinamida, citrato de 1-metilnicotinamida y lactato de 1-metilnicotinamida.

20

4. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el AINE se selecciona del grupo que consiste en indometacina, ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, tolmetina, sulindac, meclofenamato, ketoprofeno, piroxicam, flurbiprofeno, diclofenac, ácido acetilsalicílico, acetilsalidato de sodio, acetilsalicilato de calcio, salicilato de sodio, salicilato de colina, salicilato de magnesio, salsalato, diflunisal, ketorolac, carprofeno, ácido mefenámico, meloxicam y nimesulida.

25

5. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, estando la composición en forma de un comprimido, una cápsula, una solución, un jarabe o una suspensión.

30

6. La composición farmacéutica como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en un método de tratamiento de dolor y/o inflamación en un sujeto.

35

7. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso según la reivindicación 6, en donde la inflamación se selecciona del grupo que consiste en fiebre, artritis, asma, bronquitis, dismenorrea, tendinitis, bursitis, trastornos inflamatorios de la piel, afecciones gastrointestinales, enfermedades vasculares, dolores de cabeza por migrañas, periarteritis nudosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodoma, fiebre reumática, miastenia grave, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Behcet, polimiositis, hipersensibilidad, conjuntivitis, gingivitis, hinchazón que se produce después de una lesión e isquemia de miocardio.

40

8. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 7, en donde los trastornos inflamatorios de la piel se seleccionan del grupo que consiste en psoriasis, eccema, quemaduras y dermatitis.

45

9. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 6, en donde el dolor se selecciona del grupo que consiste en dismenorrea, lumbalgia, dolor en el cuello, dolor esquelético, dolor posparto, dolor de cabeza, dolor asociado con migraña, dolor de muelas, esguinces, distensiones musculares, artritis, enfermedades articulares degenerativas, gota, espondilitis anquilosante, bursitis, quemaduras, incluyendo heridas por radiación y químicas corrosivas, quemaduras solares, fractura de huesos, enfermedades inmunes y autoinmunes, transformaciones neoplásicas celulares o crecimiento tumoral metastásico, y dolor después de procedimientos quirúrgicos o dentales.

50

10. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 9, en donde la artritis se selecciona de artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis gotosa, lupus eritematoso sistémico, artrosis y artritis juvenil.