

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 459 444**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/395** (2006.01)

**A61K 31/192** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61P 25/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2009 E 09306019 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.01.2014 EP 2181709**

54 Título: **Combinación sinérgica de compuestos analgésicos**

30 Prioridad:

**29.10.2008 FR 0857363**

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

**09.05.2014**

73 Titular/es:

**BIOCODEX (100.0%)  
7, AVENUE GALLIENI  
94250 GENTILLY, FR**

72 Inventor/es:

**GIRARD, PHILIPPE;  
LE GUERN, MARIE-EMMANUELLE;  
BERTHON-CEDILLE, LAURENCE;  
GILLARDIN, JEAN-MARIE y  
HUBLLOT, BERNARD**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 459 444 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**

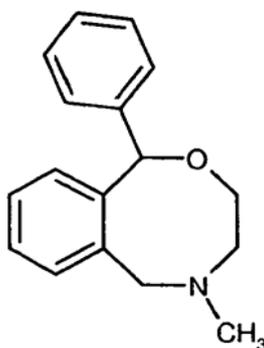
Combinación sinérgica de compuestos analgésicos

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende compuestos que tienen una acción sinérgica en la prevención o el tratamiento del dolor.

**Antecedentes de la invención**

10 El nefopam es el principio activo del Acupan®. Se trata de un antálgico de acción central no opiáceo, de la familia de las benzoxazocinas (Klohs et al. (1972) Arzneimittelforschung 22:132-3). Entre sus ventajas figura en particular la ausencia de efectos depresores respiratorios. Su modo de acción es todavía poco conocido pero parece que recurren a la inhibición de la recaptación de monoaminas, lo que le distingue del paracetamol y de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los AINE son inhibidores más o menos selectivos de la isoforma 2 de la ciclooxigenasa (COX-2) que tienen así por efecto la reducción de la síntesis de prostaglandinas en el sistema nervioso central y periférico.



**Nefopam**

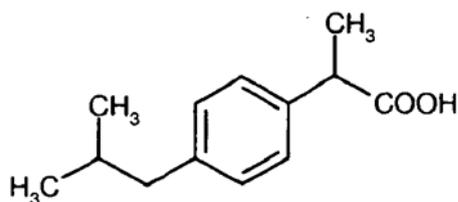
15 Actualmente, el nefopam es principalmente utilizado para el tratamiento del dolor postoperatorio. En Francia, se administra aproximadamente al 20% de los pacientes que han sufrido una intervención quirúrgica (Fletcher et al. (2008) Pain 137:441-51). No obstante, su eficacia analgésica propia a veces no es suficiente en las cirugías dolorosas y, de hecho, se asocia frecuentemente con otros analgésicos, en particular con la morfina, el paracetamol y el ketoprofeno (AINE) (Fletcher et al. (2008) Pain 137:441-51). Sin embargo, estas asociaciones presentan ciertas limitaciones.

20 Así, aunque permite una reducción notable de la cantidad de morfina administrada para una misma eficacia analgésica, la asociación nefopam-morfina no siempre permite reducir las dosis de morfina de manera suficiente como para suprimir los efectos indeseables ligados a su utilización (Du Manoir et al. (2003) Br. J. Anaesth. 91:836-841). Por lo que se refiere al efecto de la asociación nefopam-ketoprofeno, ha sido evaluado en postoperatorio como sinérgico, pero solamente después de las cirugías moderadamente dolorosas (Delage et al. (2005) Anesthesiology 102:1211-1216). Además, la utilización de ketoprofeno está con frecuencia limitada en el tiempo debido a su mala tolerancia digestiva.

30 Por lo tanto, queda por obtener una asociación que permita beneficiarse de las ventajas del nefopam ofreciendo al mismo tiempo una cierta comodidad de utilización para el paciente.

A este respecto, la eficacia analgésica de una asociación del nefopam con el diclofenaco, otro AINE, también ha sido evaluada sin que ningún beneficio haya podido ser puesto en evidencia con respecto a la utilización del diclofenaco solo (Moffat et al. (1990) Anesthesia 45:302-305).

35 El ibuprofeno es también un AINE que produce una analgesia eficaz, aunque inferior a la del ketoprofeno (Mills et al. (1973) British Medical Journal 4:82-84). Actualmente, el ibuprofeno casi no se utiliza en el tratamiento del dolor postoperatorio (Fletcher et al. (2008) Pain 137:441-51).



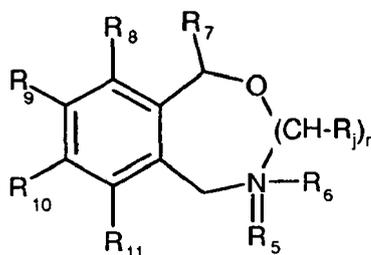
**Ibuprofeno**

**Resumen de la invención**

La presente invención deriva del inesperado descubrimiento, por los inventores, de un efecto analgésico sinérgico entre el nefopam y el ibuprofeno en un modelo animal de dolor agudo.

5 Así, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende como sustancias activas:

a) al menos un compuesto con la siguiente fórmula general (I):



(I)

en la cual:

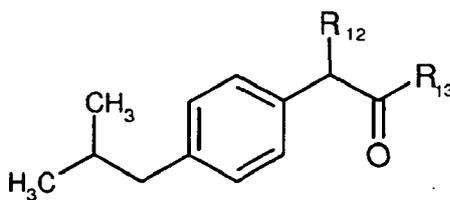
- 10 - R<sub>5</sub> representa O o ningún grupo;
- R<sub>6</sub> representa H o un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;
- n representa un número entero de 2 a 4;
- j representa un número entero que varía de 1 a n;
- R<sub>j</sub>, idéntico o diferente para cada carbono sustituido, representa H o un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;
- 15 - R<sub>7</sub> representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno o varios grupos, idénticos o diferentes, seleccionados entre la lista que comprende H, un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo trifluorometilo,

o un átomo halógeno;

- 20 - R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> idénticos o diferentes que representan H, un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo trifluorometilo, o un átomo halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto; y

b) al menos un compuesto con la siguiente fórmula general (V):



(V)

25 en la cual:

- R<sub>12</sub> representa H o un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;
- R<sub>13</sub> representa un grupo OR<sub>14</sub> o NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>;
- R<sub>14</sub> representa H, un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono; un grupo arilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, o un grupo aralquilo o alcarilo que contiene de 7 a 20 átomos de carbono;
- R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> idénticos o diferentes que representan H, OH, un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo arilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo aralquilo o alcarilo que contiene de 7 a 20 átomos de carbono;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto;  
 opcionalmente asociados a uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables,  
 en particular para inducir una analgesia o para su utilización en la prevención  
 o el tratamiento del dolor.

La presente invención se refiere también a un compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un compuesto de fórmula general (V) como se ha definido anteriormente, estando representado el compuesto de fórmula (V) por una de las formulas (VII), (VIII) y (IX) mostradas a continuación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su utilización como medicamento, en particular para inducir una analgesia o para prevenir o tratar el dolor.

La presente invención se refiere también a la utilización de un compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un compuesto de fórmula general (V) como se ha definido anteriormente, estando representado el compuesto de fórmula (V) por una de las formulas (VII), (VIII) y (IX) mostradas a continuación, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento analgésico o destinado a la prevención o el tratamiento del dolor.

La presente invención se refiere también a un método de inducción de analgesia o de prevención o tratamiento del dolor en individuos, en el cual se administra al individuo una cantidad preventiva o terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad preventiva o terapéuticamente eficaz y de al menos un compuesto de fórmula general (V) como se ha definido anteriormente, estando representado el compuesto de fórmula (V) por una de las fórmulas (VII), (VIII) y (IX), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención se refiere también a los productos que contienen:

- al menos un compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
- al menos un compuesto de fórmula general (V) como se ha definido anteriormente, estando representado el compuesto de fórmula (V) por una de las fórmulas (VII), (VIII) y (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

como producto de combinación para una utilización conjunta o de manera separada para inducir una analgesia o para prevenir o tratar el dolor.

En un modo de realización preferido de la composición farmacéutica, de los compuestos, de la utilización, del método y de los productos definidos anteriormente, al menos un compuesto analgésico o antálgico adicional, diferente de los compuestos de fórmulas generales (I) y (V) como se han definido anteriormente, estando representado el compuesto de fórmula (V) por una de las fórmulas (VII), (VIII) y (IX), o de sus sales farmacéuticamente aceptables, se añade en combinación con los compuestos de fórmulas generales (I) y (V) como se han definido anteriormente. El compuesto de fórmula (V) está representado por una de las fórmulas (VII), (VIII) y (IX).

### **Descripción de la figura 1**

La figura 1 representa el isoblograma de la asociación ibuprofeno-nefopam para el test de calambres inducidos por el ácido acético en ratones. El asterisco (\*) indica que el punto representativo de la DE50 de la asociación ibuprofeno-nefopam medido experimentalmente está situado bajo la línea de aditividad de manera estadísticamente significativa.

### **Descripción detallada de la invención**

#### *Prevención o tratamiento del dolor*

La expresión "tratar el dolor" significa reducir o eliminar un dolor o la sensibilidad a este dolor. La expresión "prevenir el dolor" significa que los compuestos de fórmulas generales (I) y (V) como se han definido anteriormente, estando representado el compuesto de fórmula (V) por una de las fórmulas (VII), (VIII) y (IX), o de las sales farmacéuticamente aceptables los mismos, son administrados a un individuo antes de que éste perciba el dolor a tratar.

La expresión "inducir una analgesia" significa tanto reducir o eliminar un dolor como la sensibilidad a este dolor. Aquí se considera que esta expresión es equivalente a "una utilización como analgésico o antálgico".

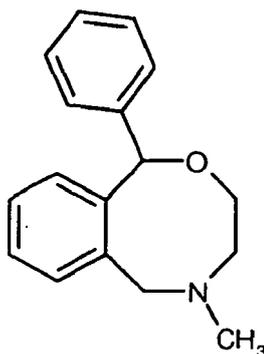
5 Preferiblemente, el dolor prevenido o tratado según la invención es un dolor agudo. La expresión "dolor agudo" es bien conocida por los especialistas. Se contrasta con el concepto del "dolor crónico". De manera general se considera que un dolor agudo es un dolor cuya duración es inferior a 3 meses.

10 Preferiblemente también, el dolor prevenido o tratado según la invención es un dolor agudo postoperatorio. Se designa como "dolor agudo postoperatorio" un dolor cuyo origen es una intervención quirúrgica. En particular, una intervención quirúrgica durante la cual se realiza una incisión, cuya cicatrización crea un dolor de tipo inflamatorio con una participación hiperalgésica, durante una duración media de 5 a 7 días (Chauvin et Clergue (1998) Ann. Fr. Réanim. 17:444).

15 Preferiblemente, la intensidad del dolor prevenido o tratado según la invención es al menos moderada, más preferiblemente al menos severa (también denominada fuerte). Los conceptos de "dolor moderado" o de "dolor severo" son bien conocidos por los especialistas. A modo de ejemplo, se considera generalmente que un dolor moderado corresponde a un índice de 4 a 6 y un dolor severo a un índice de 7 a 9 en la escala numérica del dolor graduada de 0 a 10. En esta misma escala el índice 0 corresponde a la ausencia de dolor, el índice 1 a 3 a un dolor ligero, y el índice 10 al máximo dolor imaginable.

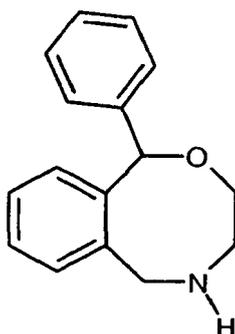
*Compuesto de fórmula general (I)*

Preferiblemente, el compuesto de fórmula general (I) definido anteriormente está representado por una de las siguientes fórmulas (II), (III) y (IV):

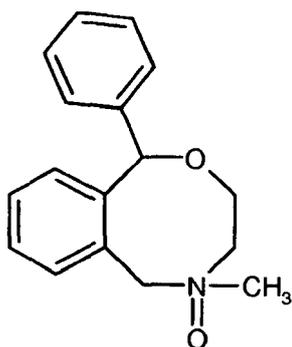


(II)

20



(III)



(IV)

La fórmula (II) representa el nefopam, y las fórmulas (III) y (IV) representan respectivamente dos metabolitos del nefopam, es decir el desmetil nefopam y el *N*-óxido nefopam.

5 De manera particularmente preferida, el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente está representado por la fórmula (II) anterior.

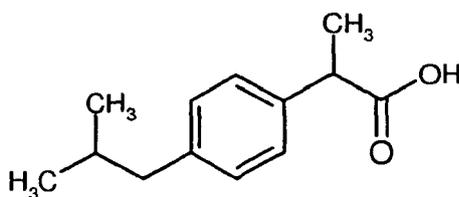
Como se entiende aquí, la fórmula general (I) definida anteriormente representa también los estereoisómeros y las mezclas de estereoisómeros, en particular la mezcla racémica, de los compuestos de fórmula (I).

10 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula general (I) definida anteriormente son evidentes para los especialistas. En particular, son preferidas las sales de clorhidrato de los compuestos de fórmula general (I) tal como se define anteriormente.

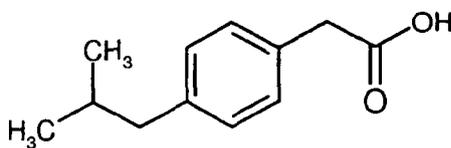
El clorhidrato de nefopam es el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente más preferido para la utilización de la invención.

*Compuesto de fórmula general (V)*

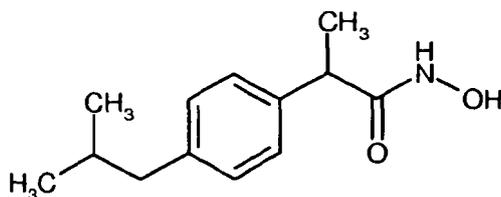
15 El compuesto de fórmula general (V) definido anteriormente está representado por las siguientes fórmulas (VII), (VIII) y (IX):



(VII)



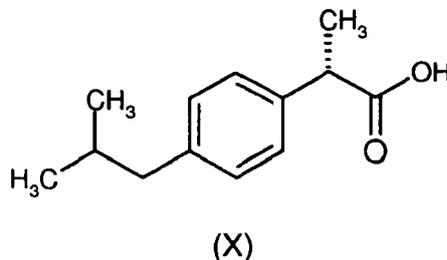
(VIII)



(IX)

Las fórmulas (VII), (VIII) y (IX) anteriores representan el ibuprofeno, el ibufenaco y el ibuproxam respectivamente.

De manera más preferida el compuesto de fórmula general (V) definida anteriormente está representado por la fórmula (VII) anterior y de manera particularmente preferida por la siguiente fórmula (X):



- 5 La fórmula (X) representa la forma S del ibuprofeno que porta lo esencial de las propiedades analgésicas del ibuprofeno.

Como se entiende aquí, las fórmulas (V), (VII) y (IX) definidas anteriormente representan también los estereoisómeros y las mezclas de estereoisómeros, en particular la mezcla racémica, de los compuestos de fórmulas (V), (VII) y (IX).

- 10 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula general (V) definida anteriormente son evidentes para los especialistas. En particular, las sales de lisina, en particular de la L-lisina, de los compuestos de fórmula general (V) como se ha definido anteriormente son preferidas, como la sal de lisina de ibuprofeno o la sal monohidratada de L-lisina de la forma S del ibuprofeno.

- 15 Por otra parte, como es evidente para los especialistas, es fácil sintetizar profármacos de los compuestos de fórmulas (VII) y (VIII) definidas anteriormente, es decir compuestos que son rápidamente transformados *in vivo* para dar el compuesto de fórmulas (VII) y (VIII) definidas anteriormente, por ejemplo mediante hidrólisis en la sangre.. También, los profármacos de los compuestos de fórmulas (VII) y (VIII) definidas anteriormente que están representados por los compuestos de fórmula (V) para los cuales R<sub>13</sub> es diferente de OH, como el ibuproxam, están previstos para la utilización según la invención.

#### Administración

- 20 Como se entiende aquí la expresión “en combinación” o “producto de combinación” significa que el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el compuesto de fórmula general (V) como se ha definido anteriormente, estando representado el compuesto de fórmula (V) por una de las fórmulas (VII), (VIII) y (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden estar asociados en el interior de una misma composición farmacéutica, y por lo tanto ser administrados juntos, o bien ser administrados de manera separada, es decir por vías de administración distintas y/o por regímenes de administración distintos, a condición de que cuando sean administrados de manera separada los periodos de actividad analgésica respectivos de cada uno de los dos compuestos se solapen en su totalidad o en parte, en particular de manera que los compuestos puedan cooperar para ejercer un efecto analgésico sinérgico.

- 30 De este modo, cuando los compuestos son administrados de manera separada, el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, o su sal farmacéuticamente aceptable, se administrará preferiblemente en las 24 horas siguientes a la administración del compuesto de fórmula general (V) como se ha definido anteriormente, estando representado el compuesto de fórmula (V) por una de las fórmulas (VII), (VIII) y (IX), o de su sal farmacéuticamente aceptable, y su administración se continuará opcionalmente en los días siguientes. Recíprocamente, el compuesto de fórmula general (V) como se ha definido anteriormente, estando representado el compuesto de fórmula (V) por una de las fórmulas (VII), (VIII) y (IX), o su sal farmacéuticamente aceptable, se administrará preferiblemente en las 24 horas siguientes a la administración del compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, o de su sal farmacéuticamente aceptable, y su administración se continuará opcionalmente en los días siguientes.

- 40 Preferiblemente, el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, o su sal farmacéuticamente aceptable, se administra o se encuentra en la forma adecuada para una administración por vía oral, intravenosa o intramuscular.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula general (V) como se ha definido anteriormente, estando representado el compuesto de fórmula (V) por una de las fórmulas (VII), (VIII) y (IX), o su sal farmacéuticamente aceptable, se administra o se encuentra en la forma adecuada para una administración por vía oral, inyectable o local.

- 45 Preferiblemente, cuando el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, o su sal farmacéuticamente aceptable, y el compuesto de fórmula general (V) como se ha definido anteriormente, estando representado el compuesto de fórmula (V) por una de las fórmulas (VII), (VIII) y (IX), o su sal farmacéuticamente

aceptable, están asociados en el interior de una misma composición farmacéutica, ésta se administra o se encuentra en la forma adecuada para una administración por vía oral, inyectable o local.

5 Preferiblemente, el compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, o su sal farmacéuticamente aceptable, en particular el clorhidrato de nefopam, está contenido en las composiciones farmacéuticas o en los productos definidos anteriormente, o se administra, en una dosis unitaria de 1 a 120 mg, más preferiblemente en una dosis unitaria de 20 mg.

10 Preferiblemente, el compuesto de fórmula (V) como se ha definido anteriormente, estando representado el compuesto de fórmula (V) por una de las fórmulas (VII), (VIII) y (IX), o su sal farmacéuticamente aceptable, en particular el ibuprofeno, en particular en la forma S, está contenido en las composiciones farmacéuticas o en los productos definidos anteriormente, o se administra, en una dosis unitaria de 1 a 2400 mg, más preferiblemente en una dosis unitaria de 400 mg.

#### *Compuesto analgésico o antálgico adicional*

Cualquier compuesto analgésico o antálgico puede convenir como compuesto analgésico o antálgico adicional según la invención, es preferible, no obstante, que se trate:

- 15 - de un morfínico, como la morfina, el fentanilo, el remifentanilo, el alfentanilo, el sufentanilo, la nalbufina, la pentazocina, la codeína, la hidrocodeína, el dextropropoxifeno, el tramadol, la buprenorfina, la hidromorfona, la oxycodona, o la petidina;
- 20 - de un antiinflamatorio no esteroideo (AINE), como el ketoprofeno, el ácido acetilsalicílico, el ácido mefenámico, el fenoprofeno, el aceclofenaco, el ácido tiaprofénico, el alminoprofeno, el diclofeno, el etodolaco, el flurbiprofeno, la nabumetona, el naproxeno, el meloxicam, el piroxicam, el tenoxicam, la indometacina, el sulindac, el celecoxib, el parecoxib, la floctafenina, la fenilbutazona, o la nimesulide (lista no exhaustiva);
- del paracetamol, de la ziconitida, o de la cafeína

#### **Ejemplo**

25 El efecto analgésico de una asociación nefopam-ibuprofeno ha sido estudiado en el modelo de calambres abdominales inducidos por la administración intraperitoneal de ácido acético en ratones. Este modelo de dolor inducido por una sustancia química corresponde a un dolor inflamatorio, visceral y agudo.

#### *A. Material y métodos*

##### 1. Animales

30 Los ratones machos CD1 (cría C. River) de peso comprendido entre 25 y 30 gramos son utilizados después de una aclimatación de al menos 7 días en el animalario ( $t^{\circ} = 22 \pm 2$ ; higrometría =  $50 \pm 20$  %; comida SAFE "A04"; ciclo nictemeral : 12 h/12 h (luz : 7 h/19 h - oscuridad : 19 h/7 h)).

##### 2. Protocolo

35 El día de la experimentación, los ratones sin ayunar son pesados, marcados y repartidos al azar en lotes de 10. La solución de ácido acético (Sigma) se prepara al 0,6 % (0,1ml/10 g), es decir, 60 mg de ácido acético en 10 ml de NaCl al 0,9 %.

A  $t = 0$ , el ratón recibe el producto estudiado o el líquido portador por vía subcutánea (0,1 ml/10 g). A  $t = 30$  minutos, se inyecta el ácido acético por vía intraperitoneal (0,1 ml/10 g).

40 Se cuenta el número de calambres abdominales entre 5 y 20 minutos después de la inyección de ácido acético. Se considera como positivos los calambres abdominales caracterizados por el estiramiento de las patas posteriores y/o el hundimiento de los costados con una torsión.

##### 3. Productos

El clorhidrato de nefopam (Biocodex, lote 38) (designado en adelante simplemente como nefopam) se solubiliza en agua destilada o en NaCl al 0,9 %. El ibuprofeno (Sigma, ref. I-4883) se suspende en Tween 80 al 1 %.

##### 4. Análisis estadístico

45 El test utilizado es un análisis de varianza a partir de 3 grupos y un test  $t$  de Student para 2 grupos. A continuación, se determina el o los grupos tratados que difieren del grupo testigo.

50 El cálculo de las dosis eficaces al 50 % de efecto antinociceptivo (DE50) se hace con la ayuda del programa PharmToolsPro (versión 1.1.27, McCary Group Inc.) según el método de Tallarida (2000) Drugs synergism and dose-effect data analysis CRC Press). Se utilizan al menos 10 ratones para cada dosis, y se emplean al menos 3 dosis para determinar la curva dosis-respuesta. La dosis que produce el 50 % del efecto antinociceptivo (disminución

del 50 % del número de calambres) se calcula mediante un análisis de regresión lineal estándar de la curva dosis-respuesta.

5 La interacción se evalúa mediante un análisis isobolográfico de la coadministración de una combinación de dosis en relación fija según Tallarida (2000) *op. cit.*, Tallarida et al. (1989) *Life Sci.* 45:947-961 y Tallarida et al. (1997) *Life Sci.* 61:PL417-PL425. El isoblograma se construye uniendo la DE50 del ibuprofeno con la del nefopam para obtener la línea de aditividad. La DE50 de la asociación se determina mediante el análisis de regresión lineal de la curva dosis-respuesta, y se compara mediante un test *t* a una DE50 aditiva teórica obtenida con la ayuda del programa PharmToolsPro.

*B. Resultados*

10 1. Únicamente Nefopam

La administración subcutánea de nefopam conlleva una inhibición dependiente de la dosis del número de calambres inducidos por el ácido acético en ratones (**tabla 1**). La DE50 medida del nefopam es de  $2,395 \pm 0,215$  mg/kg.

2. Únicamente Ibuprofeno

15 El ibuprofeno administrado por vía subcutánea disminuye de forma dependiente de la dosis el número de calambres inducidos por el ácido acético en ratones, con un DE50 de  $18,581 \pm 2,398$ mg/kg (**tabla 1**).

Este valor de DE50 es similar a los valores obtenidos en el mismo modelo con una administración por vía oral. En este contexto, el ibuprofeno mostró de este modo una actividad antinociceptiva significativa a partir de 30 mg/kg (Dolezal & Ksiak (2002) *Physiol Res.* 51:179-184) o con una DE50 de 95 mg/kg (Jones et al. (2005) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 312:726-732).

20 **Tabla 1** : efectos propios del nefopam y del ibuprofeno administrados individualmente

Productos (mg/kg)	n	Número de calambres (medias±sem)	% variación	ANOVA
<b>Nefopam</b>				
0	18	37,1 ± 2,8		
0,3	9	33,6 ± 3,8	-9	Ns
1,0	10	28,0 ± 6,3	-25	Ns
3,0	18	16,7 ± 2,0	-55	p<0,05
10,0	10	7,1 ± 1,7	-81	p<0,05
20,0	10	0,6 ± 0,3	-98	p<0,05
<b>DE50 (mg/kg) 2,395±0,215</b>				
<b>Ibuprofeno</b>				
0	18	37,6 ± 1,5		
1	10	40,2 ± 3,2	+7	Ns
3	10	43,0 ± 6,6	+14	Ns
10	10	26,8 ± 3,9	-29	Ns
20	9	22,0 ± 2,0	-41	p<0,05
30	9	12,1 ± 2,7	-68	p<0,05
50	9	5,9 ± 1,3	-84	p<0,05
100	9	6,0 ± 1,4	-84	p<0,05
<b>DE50 (mg/kg) 18,581 ± 2,398</b>				
(p<0,05 : test estadístico ANOVA seguido de Bonferoni o Dunn)				

3. Asociación nefopam-ibuprofeno

25 En primer lugar, se determina, con la ayuda del programa ParmToolsPro, la proporción fija de cada producto para un nivel de eficiencia del 50% y la DE50 teórica que se sitúa en la línea de la aditividad, según Tallarida (2000) *op. cit.* Se obtiene de este modo una proporción de 0,114 para el nefopam y de 0,886 para el ibuprofeno y una DE50 teórica de  $10,495 \pm 1,205$  mg/kg.

En segundo lugar, se estudian las composiciones que tienen una proporción del 11,4 % de nefopam y del 88,6 % de ibuprofeno en el modelo animal con el fin de obtener una DE50 experimental que será comparada con la DE50

teórica de la línea de aditividad. La **Tabla 2** muestra los resultados experimentales obtenidos. La DE50 experimental es de  $5,870 \pm 0,425$  mg/kg (correspondiente a  $0,669 \pm 0,048$  mg/kg de nefopam y a  $5,201 \pm 0,277$  mg/kg de ibuprofeno).

5 Finalmente, en último lugar, se sitúa la DE50 experimental sobre el isoblograma obtenido a partir de los datos de la **Tabla 1 (Figura 1)**. Se observa que la DE50 experimental de la asociación nefopam-ibuprofeno está situada por debajo de la línea de aditividad, donde se sitúa la DE50 teórica correspondiente con una aditividad simple. La interacción entre el nefopam y el ibuprofeno se sitúa por lo tanto en la zona de superaditividad indicando una relación sinérgica entre los dos compuestos. Por otra parte, el análisis estadístico da un  $t_{experimental}$  de 4,276 que es superior al  $T_{teórica}$  de 2,381, por consiguiente la diferencia entre la DE50 experimental y la DE50 teórica es significativa.

10

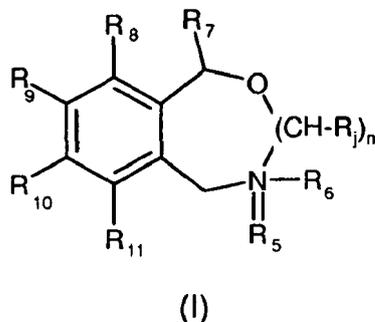
**Tabla 2** : efectos de la coadministración del nefopam y del ibuprofeno

Nefopam (mg/kg)	Ibuprofeno (mg/kg)	N	Número de calambres (medias±sem)	% variación	ANOVA
0	0	9	27,9 ± 3,1		
0,075	0,58	10	27,7 ± 4,1	-1	Ns
0,15	1,16	10	22,4 ± 4,2	-20	Ns
0,30	2,32	10	18,1 ± 3,6	-35	Ns
0,60	4,65	8	16,6 ± 3,1	-41	Ns
1,20	9,30	9	9,2 ± 2,3	-67	p<0,05
2,40	18,60	10	7,0 ± 1,5	-75	p<0,05
4,80	37,20	9	1,7 ± 1,0	-94	p<0,05
			<b>DE50 (mg/kg) 5,870 ± 0,425</b>		
(p<0,05 : test estadístico ANOVA seguido de Bonferoni o Dunn)					

## REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende como sustancias activas:

a) al menos un compuesto con la siguiente fórmula general (I):

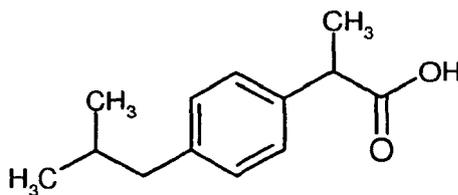


5 en la cual:

- R<sub>5</sub> representa O o ningún grupo;
- R<sub>6</sub> representa H o un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;
- n representa un número entero de 2 a 4;
- j representa un número entero que varía de 1 a n;
- 10 - R<sub>j</sub>, idéntico o diferente para cada carbono sustituido, representa H o un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;
- R<sub>7</sub> representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno o varios grupos, idénticos o diferentes, seleccionados entre la lista que comprende H, un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo trifluorometilo, o un átomo halógeno;
- 15 - R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> idénticos o diferentes que representan H, un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo trifluorometilo, o un átomo halógeno;

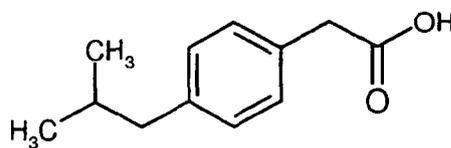
o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto; y

b) al menos un compuesto con una de las siguientes fórmulas (VII), (VIII), y (IX):

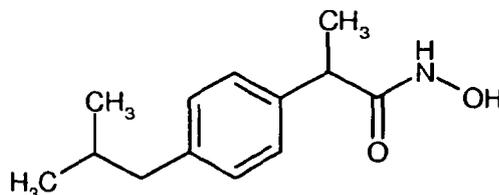


(VII)

20



(VIII)

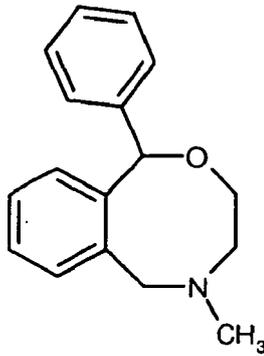


(IX)

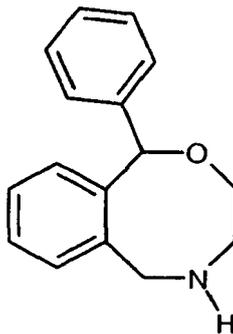
o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto;  
 opcionalmente asociados a uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la cual el compuesto de fórmula (I) está representado por una de las siguientes fórmulas (II), (III) y (IV):

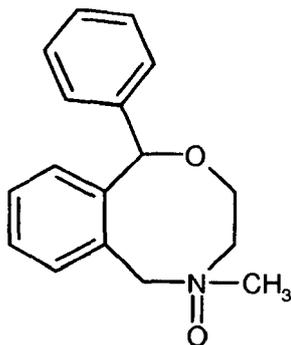
5



(II)

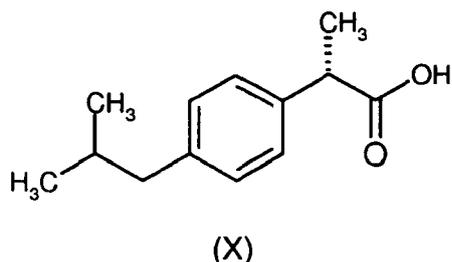


(III)



(IV)

10 3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, en la cual el compuesto de fórmula (VII) está representado por la siguiente fórmula (X):



4. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende:
- a) clorhidrato de nefopam, e
  - b) ibuprofeno
- 5 5. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende una dosis unitaria de 1 a 120 mg del compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
6. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende una dosis unitaria de 1 a 2400 mg del compuesto de fórmula (VII), (VIII) o (IX), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 7. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 6, adecuada para una administración por vía oral, inyectable o local.
8. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 7, para inducir una analgesia o para su utilización en la prevención o el tratamiento del dolor
9. Compuesto de fórmula general (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en una de las reivindicaciones 1, 2 y 4, en combinación con el compuesto de fórmula general (VII), (VIII) o (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en una de las reivindicaciones 1, 3 y 4, para su utilización como medicamento.
- 15 10. Compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos según la reivindicación 9, en los cuales el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es administrado en una dosis unitaria de 1 a 120 mg.
- 20 11. Compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos según la reivindicación 9 ó 10, en los cuales el compuesto de fórmula (VII), (VIII) o (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es administrado en una dosis unitaria de 1 a 2400 mg.
12. Compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos según una de las reivindicaciones 9 a 11, en los cuales el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es administrado por vía intravenosa, oral, o intramuscular.
- 25 13. Compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos según una de las reivindicaciones 9 a 12, en los cuales el compuesto de fórmula (VII), (VIII) o (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es administrado por vía oral, inyectable o local.
- 30 14. Compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos según una de las reivindicaciones 9 a 13, para inducir una analgesia o para su utilización en la prevención o el tratamiento del dolor.
15. Productos que contienen:
- al menos un compuesto de fórmula general (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en una de las reivindicaciones 1, 2 y 4, y
  - al menos un compuesto de fórmula (VII), (VIII) y (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en una de las reivindicaciones 1, 3 y 4,
- 35 como producto de la combinación para una utilización conjunta o de manera separada para inducir una analgesia o para prevenir o tratar el dolor.
16. Productos según la reivindicación 15, que comprenden una dosis unitaria de 1 a 120 mg del compuesto de fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 17. Productos según la reivindicación 15 ó 16, que comprenden una dosis unitaria de 1 a 2400 mg del compuesto de fórmula (VII), (VIII) o (IX) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
18. Productos según una de las reivindicaciones 15 a 17, en los cuales el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se presenta en forma administrable por vía intravenosa, oral, o

intramuscular.

19. Productos según una de las reivindicaciones 15 a 18, en los cuales el compuesto de fórmula (VII), (VIII) o (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se presenta en forma administrable por vía oral, inyectable o local.

