

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 513 394**

51 Int. Cl.:

A61K 31/137 (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: **04.09.2009** **E 09778335 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.07.2014** **EP 2331210**

54 Título: **Combinación farmacéutica de 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol y un antiepiléptico**

30 Prioridad:

05.09.2008 EP 08015625

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.10.2014

73 Titular/es:

GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen, DE

72 Inventor/es:

BLOMS-FUNKE, PETRA;
SCHIENE, KLAUS y
CHRISTOPH, THOMAS

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 513 394 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 farmacéutica de 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol y un antiepiléptico

5

La presente invención se refiere a una combinación que comprende como componentes (a) al menos un compuesto 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol y (b) al menos un antiepiléptico, a una formulación farmacéutica y a una forma de dosificación que comprende dicha combinación, así como también a un
10 método para el tratamiento del dolor, por ejemplo dolor neuropático, donde los componentes (a) y (b) se administran de forma simultánea o secuencial a un mamífero, pudiendo ser administrado el componente (a) antes o después del componente (b), y siendo administrados los componentes (a) o (b) al mamífero a través de la misma vía de administración o a través de vías de administración
15 diferentes.

El tratamiento de estados de dolor crónico y agudo es sumamente importante en medicina. Actualmente existe una demanda mundial de tratamientos del dolor adicionales no basados exclusivamente en opioides, pero altamente eficaces. La necesidad urgente de medidas para lograr un tratamiento orientado al paciente y
20 decisivo de estados de dolor, entendiéndose con ello un tratamiento del dolor exitoso y satisfactorio para el paciente, se pone de manifiesto en la gran cantidad de documentos técnicos que han aparecido recientemente en el campo de la analgesia aplicada y trabajos de investigación fundamental sobre la nocicepción.

Aunque los analgésicos actualmente utilizados para el tratamiento del dolor, por ejemplo opioides, inhibidores de la reabsorción de NA y 5HT, NSAID e inhibidores de la COX, sean analgésicamente efectivos, a veces generan efectos secundarios. El documento WO 01/13904 describe combinaciones de sustancias que comprenden un material de tramadol y un medicamento anticonvulsivo y que muestran efectos superaditivos después de su administración. El efecto
25 superaditivo permite reducir la dosis global y, en consecuencia, el riesgo de efectos secundarios no deseados.
30

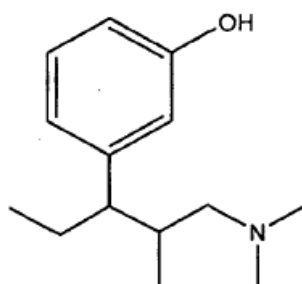
Así, un objetivo de la presente invención era encontrar nuevas combinaciones con propiedades mejoradas. Otro objetivo de la presente invención era encontrar otras combinaciones adecuadas para el tratamiento del dolor y que preferentemente

presentaran menos efectos secundarios no deseados en comparación con sus componentes individuales cuando se administran en dosis eficaces.

Se ha encontrado que una combinación que comprende (a) al menos un compuesto 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol y (b) al menos un antiepiléptico demuestra un efecto analgésico. Cuando estos compuestos están presentes en la composición en una proporción en peso tal que se observa una sinergia o efecto sinérgico cuando se administran al paciente, la dosis total administrada se puede reducir, provocándose menos efectos secundarios no deseados.

Por tanto, la presente invención se refiere a una combinación farmacéutica que incluye como componentes:

(a) 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, de fórmula (I)



(I),

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de un enantiómero o un diastereoisómero, en forma de racemato o en forma de mezcla de sus estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o cualquier sal de adición de ácido correspondiente del mismo, y

(b) al menos un antiepiléptico seleccionado de entre el grupo consistente en topiramato, lamotrigina, carbamazepina, lacosamida, levitiracetam y retigabina.

En una realización de la combinación de la invención, el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre

(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol,

(1S,2S)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol,

(1R,2S)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol,

(1S,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, y cualquier mezcla de los mismos.

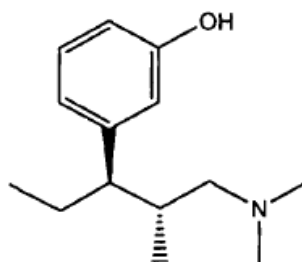
En otra realización de la combinación de la invención, el compuesto de fórmula (I)
5 se selecciona entre

(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, y

(1S,2S)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, y cualquier mezcla de los mismos.

En otra realización, la combinación de la invención comprende

10 (a) el compuesto (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol de fórmula (I')



(I')

o una sal de adición de ácido del mismo, y

15 (b) al menos un antiepiléptico seleccionado de entre el grupo consistente en topiramato, lamotrigina, carbamazepina, lacosamida, levitiracetam y retigabina.

El compuesto 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol de fórmula (I), sus estereoisómeros y sales correspondientes del mismo, así como los métodos para su preparación, son bien conocidos, por ejemplo del documento US 6.248.737 B1.

20 La definición del componente (a) tal como se utiliza aquí incluye 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol y estereoisómeros del mismo en cualquier forma posible, incluyendo en particular solvatos y polimorfos, sales, en particular sales de adición de ácido y solvatos y polimorfos correspondientes.

Tal como se utiliza aquí, el término derivado incluye en particular profármacos
25 tales como éteres y ésteres de la sustancia activa. Por ejemplo, en "Textbook of

Drug Design and Discovery", 3ª edición, 2002, capítulo 14, páginas 410-458, Editores: Krogsgaard-Larsen y col., Taylor y Francis, se describen métodos adecuados para seleccionar y preparar un profármaco de una sustancia dada.

Cuando el componente (a) está presente en forma de mezcla de enantiómeros, dicha mezcla puede contener los enantiómeros en forma racémica o no racémica. Una forma no racémica podría contener, por ejemplo, los enantiómeros en una relación $60\pm 5:40\pm 5$, $70\pm 5:30\pm 5$, $80\pm 5:20\pm 5$ o $90\pm 5:10\pm 5$.

El compuesto 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol y sus estereoisómeros de acuerdo con el componente (a) pueden estar presentes en la composición farmacéutica de la invención en forma de una sal de adición de ácido, pudiendo utilizarse cualquier ácido adecuado capaz de formar dicha sal de adición.

La conversión del 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol en una sal de adición de ácido correspondiente, por ejemplo por reacción con un ácido adecuado, se puede llevar a cabo de forma bien conocida por los expertos en la técnica. Los ácidos adecuados incluyen, de forma no exclusiva, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico y/o aspártico. Preferentemente, la formación de sal se lleva a cabo en un disolvente, por ejemplo dietil éter, diisopropil éter, acetatos de alquilo, acetona y/o 2-butanona. Además, el trimetilclorosilano en solución acuosa también es adecuado para la preparación de clorhidratos.

Los antiepilépticos, que frecuentemente también se denominan anticonvulsivos, son bien conocidos en la técnica e incluyen, de forma no exclusiva, barbituratos y derivados, como metilfenobarbital, fenobarbital, primidona, barbexaclona y metabarbital; derivados de hidantoína tales como etotoína, fenitoína, amino(difenilhidantoína) ácido valérico, mefenitoína y fosfenitoína; derivados de oxazolidina tales como parametadiona, trimetadiona y etadiona; derivados de succinimida tales como etosuximida, fensuximida y mesuximida; derivados de benzodiazepina tales como clonazepam; derivados de carboxamida tales como carbamazepina, oxcarbazepina, eslicarbazepina y rufinamida; derivados de ácidos grasos tales como ácido valproico, valpromida, ácido aminobutírico, vigabatrina, progabida y tiagabina; u otros antiepilépticos tales como sultiamo, fenacemida, lamotrigina, felbamato, topiramato, gabapentina, feneturida, levetiracetam, brivaracetam, selectracetam, zonisamida, pregabalina, estiripentol, lacosamida y beclamida.

Estas clases de antiepilépticos arriba mencionadas y la mayor parte de sus representantes individuales están enumeradas, por ejemplo, en la clasificación Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) (código anatómico terapéutico químico) bajo [N03] tal como es utilizada por la OMS para la clasificación de ingredientes farmacéuticamente activos (edición preferente: enero de 2008 o 2009). Con respecto a otros detalles del índice ATC, véase U. Fricke, J. Günther, Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmart: Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung. ATC-Index mit DDD-Angaben, Wissenschaftliches Institut der AOK; y Swiss Pharmaceutical Society, Index Nominum: International Drug Directory, CRC Press; 18 edición (31 de enero de 2004).

Otros antiepilépticos adecuados incluyen, por ejemplo, mexiletina, retigabina y ralfinamida.

Son conocidos ciertos antiepilépticos útiles para el tratamiento del dolor neuropático. En una realización de la presente invención, como componente (b) se utilizan uno o más de estos antiepilépticos.

También están incluidos estereoisómeros, sales, solvatos, polimorfos y derivados del componente antiepiléptico, así como mezclas de cualquiera de los anteriores.

En la combinación de la invención, el antiepiléptico de acuerdo con el componente (b) se selecciona de entre el grupo consistente en topiramato, lamotrigina, carbamazepina, lacosamida, levetiracetam y retigabina.

En otra realización de la combinación de la invención, el antiepiléptico de acuerdo con el componente (b) se selecciona de entre el grupo consistente en topiramato, lamotrigina, carbamazepina, lacosamida, levetiracetam y retigabina.

Una realización específica de la presente invención es una combinación que comprende (a) (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol o una sal de adición de ácido del mismo, como la sal de adición clorhidrato, y (b) uno o más antiepilépticos seleccionados de entre el grupo consistente en topiramato, lamotrigina, carbamazepina, lacosamida, levetiracetam y retigabina.

Una realización específica de la presente invención es una combinación que comprende (a) (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol o una sal de adición de ácido del mismo, como la sal de adición clorhidrato, y (b) uno o más antiepilépticos seleccionados de entre el grupo consistente en topiramato, lamotrigina, carbamazepina, lacosamida, levetiracetam y retigabina.

Algunos antiepilépticos comprenden grupos funcionales, por ejemplo grupos ácidos tales como grupos carboxi, que son capaces de formar sales con el componente 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol de fórmula (I), incorporando así los dos componentes (a) y (b) en una única sal.

- 5 Por consiguiente, en otra realización de la presente invención, la combinación de la invención comprende los componentes (a) y (b) en forma de una sal formada a partir de estos dos componentes. Dicha formación de sal puede ser parcial, es decir, la composición de la invención también comprende uno de estos componentes, o los dos, en su forma no salina, o la formación de sal puede ser
10 esencialmente completa.

- Los dos componentes (a) y (b), como parte de la combinación de la invención, pueden ser administrados en cantidades hasta su dosis diaria máxima, que es conocida por los expertos en la técnica. Preferentemente, el compuesto (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol puede ser administrado a un paciente
15 en una dosis diaria de 25 a 1.000 mg, de forma especialmente preferente en una dosis de 50 a 800 mg, de forma particularmente preferente en una dosis de 100 a 600 mg.

- Cuando son administrados como parte de la combinación de la invención, la cantidad administrada diariamente del componente (a) y/o el componente (b)
20 puede ser inferior a la dosis diaria máxima respectiva, por ejemplo $75 \pm 15\%$ en peso, $75 \pm 10\%$ en peso, $75 \pm 5\%$ en peso, $50 \pm 15\%$ en peso, $50 \pm 10\%$ en peso, $50 \pm 5\%$ en peso, $25 \pm 15\%$ en peso, $25 \pm 10\%$ en peso y $25 \pm 5\%$ en peso para cada uno de los componentes.

- En otra realización de la presente invención, la combinación de la invención
25 puede incluir los componentes (a) y (b) esencialmente en una relación equiefectiva.

- En otra realización más de la combinación de la invención, los componentes (a) y (b) están presentes en un relación en peso tal que la composición resultante ejerce una sinergia o efecto sinérgico al ser administrada a un paciente. Las
30 relaciones en peso adecuadas se pueden determinar mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

Los dos componentes (a) y (b) también pueden estar presentes en la combinación de la invención en relaciones diferentes de la relación equiefectiva. Por ejemplo, cada uno de los componentes podría estar presente en el intervalo entre 1/50 de

la cantidad equiefectiva y 50 veces la cantidad equiefectiva, entre 1/20 de la cantidad equiefectiva y 20 veces la cantidad equiefectiva, entre 1/10 de la cantidad equiefectiva y 10 veces la cantidad equiefectiva, entre 1/5 de la cantidad equiefectiva y 5 veces la cantidad equiefectiva, entre 1/4 de la cantidad equiefectiva y 4 veces la cantidad equiefectiva, entre 1/3 de la cantidad equiefectiva y 3 veces la cantidad equiefectiva, o entre 1/2 de la cantidad equiefectiva y 2 veces la cantidad equiefectiva.

En otra realización de la presente invención, los componentes (a) y (b) se pueden administrar en un régimen de dosificación específico para tratar el dolor, por ejemplo dolor neuropático. Los componentes (a) y (b) se pueden administrar simultáneamente o secuencialmente, en cada caso a través la misma vía de administración o de vías de administración diferentes.

Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención es un método para el tratamiento del dolor, caracterizado porque los componentes (a) y (b) se administran de forma simultánea o secuencial a un mamífero, pudiendo ser administrado el componente (a) antes o después del componente (b) y siendo administrados los componentes (a) y (b) al mamífero a través la misma vía de administración o de vías de administración diferentes.

El término "dolor", tal como se utiliza aquí, incluye, de forma no exclusiva, dolor inflamatorio, neuropático, agudo, crónico, visceral, migraña y dolor canceroso.

Las vías de administración adecuadas incluyen, de forma no exclusiva, la administración vía oral, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intradérmica, transdérmica, intratecal, intramuscular, intranasal, transmucosal, subcutánea y rectal.

Las combinaciones de la invención son toxicológicamente seguras y, en consecuencia, son adecuadas para el tratamiento de mamíferos, en particular humanos, incluyendo bebés, niños y adultos.

Así, en otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una combinación de la invención tal como se describe aquí y uno o más agentes auxiliares.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica que comprende una combinación de la invención tal como se describe aquí y uno o más agentes auxiliares.

En una realización, la forma de dosificación farmacéutica de la invención comprende adicionalmente cafeína.

En una realización, la forma de dosificación farmacéutica de la invención es adecuada para ser administrada vía oral, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, 5 intradérmica, transdérmica, intratecal, intramuscular, intranasal, transmucosal, subcutánea y rectal.

Las formulaciones y formas de dosificación de la invención pueden contener agentes auxiliares, por ejemplo vehículos, materiales de carga, disolventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes. La selección de los agentes auxiliares y de 10 la cantidad a utilizar de los mismos depende, por ejemplo, de la vía de administración del fármaco, por ejemplo vía oral, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intradérmica, transdérmica, intramuscular, intranasal o local, por ejemplo sobre infecciones de la piel, las membranas mucosas o los ojos.

Agentes auxiliares adecuados en el contexto de esta invención son en particular 15 cualquier sustancia conocida por los expertos en la técnica y útil para la preparación de formulaciones galénicas. Ejemplos de agentes auxiliares adecuados incluyen, de forma no exclusiva, agua, etanol, 2-propanol, glicerol, etilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glucosa, fructosa, lactosa, sacarosa, dextrosa, melazas, almidón, almidón modificado, gelatina, 20 sorbitol, inositol, manitol, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato de celulosa, goma laca, alcohol cetílico, polivinilpirrolidona, parafinas, ceras, gomas naturales y sintéticas, goma acacia, alginatos, dextrano, ácidos grasos saturados e insaturados, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de zinc, estearato de glicerol, sulfato de lauril-sodio, aceites comestibles, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de 25 cacahuete, aceite de soja, lecitina, lactato de sodio, polioxietilen y polipropilen ésteres de ácidos grasos, sorbitano ésteres de ácidos grasos, ácido sórbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido tánico, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, óxido de magnesio, óxido de zinc, 30 dióxido de silicio, óxido de titanio, dióxido de titanio, sulfato de magnesio, sulfato de zinc, sulfato de calcio, potasa, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, bromuro de potasio, yoduro de potasio, talco, caolín, pectina, crospovidona, agar y bentonita.

Para la administración por vía oral son adecuadas, por ejemplo, las formulaciones farmacéuticas (formas de dosificación) en forma de pastillas, pastillas 35 efervescentes, pastillas masticables, grageas, cápsulas, gotas, jugos o jarabes. Las formulaciones farmacéuticas para administración oral también se pueden

presentar en forma de materiales multiparticulados, tales como gránulos, pellas, esferas, cristales y similares, opcionalmente comprimidos en una pastilla, introducidos en una cápsula, introducidos en un sobre o suspendidos en un medio líquido adecuado. Las formulaciones farmacéuticas para la administración oral
5 también pueden estar provistas de un revestimiento entérico.

Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para la administración por vía parenteral, tópica y por inhalación incluyen, de forma no exclusiva, soluciones, suspensiones, preparados secos de fácil reconstitución y espráis.

Los supositorios son una formulación farmacéutica adecuada para la
10 administración por vía rectal. Las formulaciones en un depósito, en forma disuelta, por ejemplo en un parche, opcionalmente con adición de agentes promotores de la penetración en la piel, son ejemplos de formulaciones adecuadas para la administración percutánea.

Uno o los dos componentes (a) y (b) pueden estar presentes en la formulación
15 farmacéutica de la invención al menos en parte en una forma de liberación controlada. Además, la formulación farmacéutica de la invención también puede presentar cualquier combinación de liberación controlada/liberación inmediata de dichos componentes. Por ejemplo, uno o los dos componentes pueden ser liberados de las formulaciones de la invención con un determinado retardo, por
20 ejemplo si se administra vía oral, rectal o percutánea. Estas formulaciones son particularmente útiles para preparaciones "*once-daily*" o "*twice-daily*", que sólo deben tomarse una vez o dos veces al día, respectivamente. Los expertos en la técnica conocen bien materiales de liberación controlada adecuados.

Las formulaciones farmacéuticas de la invención se pueden producir utilizando
25 materiales, medios, dispositivos y procesos bien conocidos en el estado anterior de la técnica de las formulaciones farmacéuticas, tal como se describe, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", A.R. Gennaro (ed.), 17 edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), en particular parte 8, capítulos 76 a 93.

30 Con el fin de obtener una formulación farmacéutica sólida, tal como una pastilla, por ejemplo, los componentes de la composición farmacéutica se puede granular con un vehículo farmacéutico, por ejemplo ingredientes convencionales para pastillas tales como almidón, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas farmacéuticamente aceptables, y diluyentes
35 farmacéuticos, por ejemplo agua, para formar una composición sólida que

contiene los componentes en una distribución homogénea. El concepto "distribución homogénea" significa que los componentes están distribuidos uniformemente en toda la composición, de modo que dicha composición se puede dividir fácilmente en formas de dosificación unitaria, como pastillas, píldoras o cápsulas y similares. La composición sólida se divide después en formas de dosificación unitaria. Las pastillas o píldoras de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención también pueden estar revestidas o compuestas de un modo diferente para obtener una forma de dosificación de liberación controlada.

Si uno de los componentes debe ser liberado antes que el otro componente, por ejemplo al menos con 30 minutos o 1 hora de antelación, se pueden preparar formulaciones farmacéuticas con un perfil de liberación correspondiente. Un ejemplo de formulación de este tipo es un sistema de liberación osmóticos para lograr una liberación retardada de un componente gracias a un revestimiento que contiene el otro componente, que en consecuencia se libera antes. En un sistema de liberación de este tipo, que es particularmente adecuado para la administración oral, al menos parte de la superficie del sistema de liberación, y preferentemente toda ella, preferiblemente aquellas partes que entran en contacto con el medio de liberación, es/son semipermeable(s), preferentemente está(n) equipadaa(s) con un revestimiento semipermeable, de modo que la(s) superficie(s) es/son permeable(s) al medio de liberación, pero esencialmente, de forma preferente totalmente, impermeable(s) al principio activo, comprendiendo la(s) superficie(s) y/u opcionalmente el revestimiento al menos una abertura para liberar el principio activo. Además, precisamente aquella(s) superficie(s) que está(n) en contacto con el medio de liberación está(n) provista(s) de un revestimiento que contiene y libera el otro componente. Esto representa preferentemente un sistema en forma de pastilla que incluye una abertura de liberación, un núcleo de composición farmacéutica osmótico, una membrana semipermeable y una parte polimérica que ejerce presión al hincharse. Un ejemplo adecuado de este tipo de sistema es el sistema distribuido por ALZA Corporation, EEUU, bajo los nombres comerciales OROS®, en particular el sistema OROS® Push-Pull™ System, el sistema OROS® Delayed Push-Pull™, el sistema OROS® Multi-Layer Push-Pull™, el sistema OROS® Push-Stick y también, en casos específicos, el L-OROS™.

Por ejemplo, en las patentes US 4.765.989, 4.783.337 y 4.612.008 se dan a conocer realizaciones y ejemplos de sistemas de liberación osmóticos.

Otro ejemplo de formulación farmacéutica adecuada es una pastilla de matriz de gel, como los productos desarrollados por Penwest Pharmaceuticals (por ejemplo

bajo TimeRX). Las patentes US 5.330.761, 5.399.362, 5.472.711 y 5.455.046 dan a conocer ejemplos adecuados. Resulta particularmente adecuada una formulación de matriz retardante con una distribución heterogénea de la composición farmacéuticamente activa, con lo que, por ejemplo, un componente puede estar
 5 distribuido en la región exterior (la parte que entra en contacto más rápidamente con el medio de liberación) de la matriz y el otro componente está distribuido dentro de la matriz. Al entrar en contacto con el medio de liberación, la capa de matriz exterior se hincha inicialmente (y rápidamente) y libera en primer lugar el primer componente, seguido de la liberación considerablemente (más) retardada
 10 del otro componente. Ejemplos de matrices adecuadas incluyen matrices con un 1 a un 80% en peso de uno o más polímeros hidrófilos o hidrófobos como formadores de matriz farmacéuticamente aceptables. Otro ejemplo de matriz adecuada se puede deducir del documento US 4.389.393.

La cantidad de la combinación farmacéuticamente activa de la invención a
 15 administrar al paciente puede variar dependiendo de diversos factores conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo el peso del paciente, la vía de administración o la gravedad de la enfermedad.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de una combinación de la invención tal como se describe aquí para el tratamiento del dolor, preferentemente
 20 incluyendo dicho dolor, aunque no de forma exclusiva, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral, dolor por migraña y dolor por cáncer.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de una combinación de la invención tal como se describe aquí para la preparación de un medicamento para
 25 el tratamiento del dolor, preferentemente incluyendo dicho dolor, pero no de forma exclusiva, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral, dolor por migraña y dolor por cáncer.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento del dolor en un mamífero, preferentemente un humano, que consiste en
 30 administrar al mamífero una cantidad eficaz de una combinación de la invención tal como se describe aquí.

Métodos farmacológicos:

Ejemplo comparativo: Experimentos *in vivo* de acuerdo con Chung

Las proporciones en peso de los componentes (a) y (b) que conducirán a un efecto de sinergia/sinérgico de las composiciones de la invención se pueden determinar mediante el ensayo de Kim & Chung de acuerdo con la descripción de Kim SH, Chung JM. An experimental model for peripheral mononeuropathy
 5 produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. Pain 1992; 50: 355-63. Dicho documento se incorpora aquí por referencia y forma parte de la descripción.

Se realizaron ligaduras en los nervios espinales izquierdos L5/L6 de ratas Sprague-Dawley macho (140-160 g de peso corporal, Janvier, Genest St. Isle, Francia). Los animales desarrollaron alodinia táctil en la pata ipsilateral. De tres a
 10 cuatro semanas después de la operación se midió la línea base del umbral de alodinia táctil (umbral de retirada) en las patas traseras ipsilateral y contralateral mediante un anestesiómetro electrónico von Frey (Somedic, Suecia). Después del ensayo y la medida de la línea base, se disolvió en cada caso clorhidrato de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol (denominado en adelante
 15 clorhidrato de tapentadol o tapentadol-HCl), (S)-pregabalina, así como la combinación tapentadol-HCl y (S)-pregabalina en una solución de NaCl 0,9% y se inyectaron vía intravenosa (i.v.) (volumen de administración 5 ml/kg). Los animales fueron asignados aleatoriamente a grupos de 10 para cada dosis de ensayo y vehículo (solución de NaCl 0,9%) y se analizaron los umbrales de
 20 retirada táctil 0,5 horas antes de la administración y en diversos momentos (0,5, 1 y 3 horas) después de la administración intravenosa. Se ensayaron las patas traseras ipsilateral y contralateral. La media del umbral de retirada para cada animal en un momento dado se calcula a partir de cinco estimulaciones individuales con el filamento electrónico von Frey. Los umbrales de retirada de las
 25 patas lesionadas se expresan como % MPE (efecto máximo posible) en comparación con el umbral prefármaco de animales de Chung (= 0% MPE) y el umbral de control de animales simulados (100% MPE). Se establece un corte en 100% MPE. El efecto de cada compuesto y vehículo se calcula en cada momento de ensayo como el valor % MPE interindividual.

30 Los datos (eficacia antialodínica (% MPE), ipsilateral, umbral de retirada de pata (g), ipsilateral y contralateral) se analizaron mediante un análisis bifactorial de varianza (ANOVA) con mediciones repetidas. En caso de un efecto significativo del tratamiento, se llevó a cabo un análisis post hoc con ajuste de Bonferroni. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos con $P < 0,05$. Los
 35 valores ED_{50} y los intervalos de confianza (95% CI) se determinaron para la eficacia antialodínica (% MPE) en el momento del efecto pico de cada fármaco mediante análisis de regresión.

El análisis de los resultados se llevó a cabo mediante comparación estadística del valor ED_{50} aditivo teórico con el valor ED_{50} determinado experimentalmente de una denominada combinación de razón fija (análisis isobolográficos de acuerdo con Tallarida RJ, Porreca F, y Cowan A. Statistical analysis of drug-drug and site-site interactions with isobolograms. Life Sci 1989; 45: 947-61, que se incorpora aquí por referencia y forma parte de la presente descripción).

Resultados:

El clorhidrato de tapentadol (0,1, 0,316, 1, 3,16 y 10 mg/kg i.v.) mostró un aumento dosis-dependiente del umbral de retirada de la pata trasera ipsilateral con una eficacia del 94% MPE y un valor ED_{50} (95% intervalo de confianza) de 1,65 (1,20 - 2,35) mg/kg i.v. calculado a partir del efecto pico frente a valores de control a los 30 minutos después de la administración.

La (S)-pregabalina (0,1, 0,316, 1, 3,16 y 10 mg/kg i.v.) mostró un aumento dosis-dependiente del umbral de retirada de la pata trasera ipsilateral con una eficacia del 67% MPE y un valor ED_{50} (95% intervalo de confianza) de 4,20 (3,37 - 5,43) mg/kg i.v. calculado a partir del efecto pico frente a valores de control a los 30 minutos después de la administración.

El clorhidrato de tapentadol y la (S)-pregabalina muestran una diferencia de potencia que asciende a un factor 2,5 sobre la base de los valores ED_{50} 30 minutos después de la administración. Además se analizaron combinaciones en una razón fija de 1:2,5 (clorhidrato de tapentadol:(S)-pregabalina) en dosis de 0,1 mg/kg + 0,25 mg/kg; 0,3 mg/kg + 0,75 mg/kg, 1 mg/kg + 2,5 mg/kg i.v. clorhidrato de tapentadol + (S)-pregabalina, respectivamente. Estas combinaciones mostraron un aumento dosis-dependiente del umbral de retirada de la pata trasera ipsilateral. La combinación con la dosis más alta analizada mostró una eficacia plena con un 89% de MPE. La potencia se cuantificó mediante un valor ED_{50} (95% intervalo de confianza) de 0,83 (0,74 - 0,92) mg/kg i.v. calculado a partir del efecto pico frente a valores de control a los 30 minutos después de la administración.

Los resultados de los análisis isobolográficos se resumen en la siguiente tabla 1.

Tabla 1

Valores ED ₅₀ experimentales de clorhidrato de tapentadol y (S)-pregabalina y análisis isobolográfico de la interacción entre clorhidrato de tapentadol y (S)-pregabalina					
	Tapentadol-HCl	(S)-pregabalina	ED ₅₀ teórico comb. tapentadol-HCl y (S)-pregabalina	ED ₅₀ experimental comb. tapentadol-HCl y (S)-pregabalina	Interacción
Sustancia / ED ₅₀ [mg/kg i.v.] (95% intervalo de confianza)	1,65 (1,20-2,35)	4,20 (3,37-5,43)	2,91 (2,28-3,54)	0,83 (0,74-0,92)	Sinérgica (p<0,001)
p: Nivel de significación estadística					

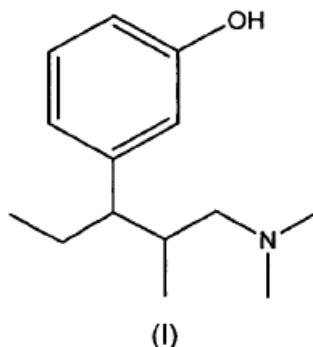
El valor ED₅₀ experimental (95% intervalo de confianza) de 0,83 (0,74 - 0,92) mg/kg i.v. de la combinación de la invención es inferior al valor ED₅₀ teórico aditivo (95% intervalo de confianza) de 2,91 (2,28 - 3,54) mg/kg i.v. y es estadísticamente significativo (p < 0,001) en comparación con la línea de adición. Por consiguiente, la interacción ente el clorhidrato de tapentadol y la (S)-pregabalina es sinérgica.

Los análisis de los umbrales de retirada de la pata contralateral revelan efectos antinociceptivos significativos de clorhidrato de tapentadol y (S)-pregabalina a 10 mg/kg i.v., mientras que no se observó ningún efecto antinociceptivo significativo en la dosis más alta de la combinación de la invención. Por consiguiente la actividad antialodínica sinérgica de clorhidrato de tapentadol y (S)-pregabalina conduce a una reducción de los efectos secundarios antinociceptivos.

REIVINDICACIONES

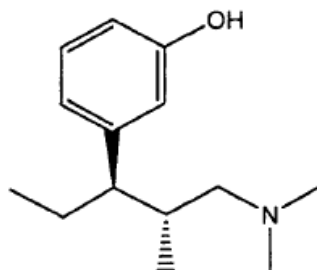
1. Combinación que comprende como componente(s):

(a) al menos un 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol de fórmula (I),



- 5 opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de un enantiómero o un diastereoisómero, en forma de racemato o en forma de mezcla de sus estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o cualquier sal de adición de ácido correspondiente del mismo, y
- 10 (b) al menos un antiepiléptico seleccionado de entre el grupo consistente en topiramato, lamotrigina, carbamazepina, lacosamida, levitiracetam y retigabina.
2. Combinación según la reivindicación 1, caracterizada porque el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre
- 15 (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol,
 (1S,2S)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol,
 (1R,2S)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol,
 (1S,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, y cualquier mezcla de los mismos.
- 20 3. Combinación según la reivindicación 2, caracterizada porque el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre
- (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol,
 (1S,2S)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, y cualquier mezcla de los mismos.

4. Combinación según la reivindicación 2 o 3, caracterizada porque el compuesto de fórmula (I) es (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol de fórmula (I'),



(I')

- 5 o una sal de adición de ácido del mismo, siendo preferente la sal de adición de ácido clorhidrato.
5. Combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizada porque los componentes (a) y (b) están presentes en forma de una sal formada a partir de estos dos componentes.
- 10 6. Combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizada porque los componentes (a) y (b) están presentes en tal proporción en peso que la composición ejerce un efecto sinérgico al ser administrada a un paciente.
- 15 7. Composición farmacéutica que comprende una combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y opcionalmente uno o más agentes auxiliares.
8. Forma de dosificación que comprende una combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y opcionalmente uno o más agentes auxiliares.
- 20 9. Forma de dosificación según la reivindicación 8, caracterizada porque es adecuada para la administración vía oral, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intradérmica, transdérmica, intratecal, intramuscular, intranasal, transmucosal, subcutánea o rectal.
- 25 10. Forma de dosificación según la reivindicación 8 o 9, caracterizada porque uno o los dos componentes (a) y (b) está(n) presente(s) en una forma de liberación controlada.

- 11. Forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 8-10, caracterizada porque adicionalmente comprende cafeína.
- 12. Uso de una combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor.
- 5 13. Uso según la reivindicación 12, caracterizado porque el dolor se selecciona de entre dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral, dolor por migraña y dolor por cáncer.
- 10 14. Uso según la reivindicación 12 o 13, caracterizado porque el medicamento está adaptado para la administración simultánea o secuencial de los componentes (a) y (b), pudiendo ser administrado el compuesto (a) antes o después del componente (b) y siendo administrados los compuestos (a) o (b) al mamífero a través de la misma vía de administración o a través de vías de administración diferentes.
- 15 15. Combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para su uso en el tratamiento del dolor.