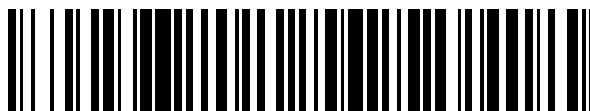


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 204**

51 Int. Cl.:

A61K 31/451 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 29/02 (2006.01)
A61K 31/138 (2006.01)
A61K 31/38 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2011** **E 11716792 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014** **EP 2560646**

54 Título: **Combinación de un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina y un agonista opioide para el tratamiento de dolor**

30 Prioridad:

22.04.2010 US 326944 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.03.2015

73 Titular/es:

THERAVANCE BIOPHARMA R&D IP, LLC
(100.0%)
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080, US

72 Inventor/es:

MARTIN, WILLIAM J.;
SHEN, FEI y
SMITH, JACQUELINE A.M.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 532 204 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 de un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina y un agonista opioide para el tratamiento de dolor

Antecedentes de la invención

5 Campo de la invención

La presente invención pertenece al campo de los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina que tienen características especificadas para el tratamiento o control del dolor y al uso de un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina por sí misma o en combinación con un agonista opioide, para el tratamiento o manejo del dolor.

- 10 La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Las materias objeto no englobadas en el alcance de las reivindicaciones no forman parte de la presente invención.

Estado de la técnica

- 15 El dolor es una experiencia sensorial o emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial, o descrita en términos de tal daño (Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP), Terminología del dolor). El dolor agudo, tal como aquel tras cirugía, usualmente se resuelve cuando la fuente subyacente del dolor se elimina o el daño se cura. El dolor crónico persiste más allá del dolor agudo o más allá del tiempo esperado para que una herida se cure (American Pain Society. "Pain Control in the Primary Care Setting." 2006: 15). El dolor neuropático es dolor iniciado o causado por una lesión primaria o disfunción en el sistema nervioso. El dolor neuropático periférico tiene lugar cuando la lesión o la disfunción afecta al sistema nervioso periférico y el dolor neuropático central tiene lugar cuando la lesión o la disfunción afecta al sistema nervioso central (IASP).

- 20 Varios tipos de agentes terapéuticos se usan actualmente para tratar el dolor. Los principales entre estos son agonistas opioides tales como morfina, oxicodona, metadona, levorfanol y tramadol. El uso clínico de morfina, en particular y de otros agonistas opioides como elementos analgésicos está limitado por asuntos de seguridad y tolerabilidad, incluyendo depresión respiratoria, sedación, náuseas y vómitos, así como por el potencial para desarrollar tolerancia y dependencia física y psicológica.

- 25 Los esfuerzos para lograr un mayor índice terapéutico con opioides han incluido el desarrollo de formulaciones alternativas, por ejemplo de liberación retardada o prolongada y estrategias de rotación de opioides en las que los pacientes rotan a través de agonistas opioides diferentes durante el curso del tratamiento. La introducción de analgesia controlada por el paciente ha permitido la auto-valoración de los agonistas opioides para optimizar la compensación entre eficacia analgésica y efectos secundarios asociados con el tratamiento. Sin embargo, hasta la fecha, la reducción del consumo de opioides proporciona menos analgesia.

- 30 Otro enfoque para potenciar el índice terapéutico de agonistas opioides es terapia de combinación donde el opioide se administra en combinación con un agente que trata dolor por un mecanismo de acción diferente. Agentes medicinales que aumentan niveles de neurotransmisores endógenos, tales como inhibidores de recaptación de serotonina y norepinefrina (SNRI) han demostrado beneficio clínico para el tratamiento de varias afecciones de dolor. Estos agentes inhiben la recaptación de tanto serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) como norepinefrina (NE) uniéndose a los transportadores de serotonina y norepinefrina (SERT y NET, respectivamente). Hace más de 20 años, desipramina, un antidepresivo tricíclico que inhibe recaptación de norepinefrina y serotonina se mostró que potenciaba analgesia de morfina en dolor dental post-operatorio (Levine et al. (1986) Pain 27: 45-49). La terapia potencial o de combinación para el tratamiento de dolor sigue siendo un campo activo de estudio. Por ejemplo, la interacción entre morfina y la maprotilina de SNRI y la amitriptilina administrada por inyección intratecal en un modelo de dolor en rata preclínico se ha comunicado recientemente (Pettersen et al. (2009) Anesthesia & Analgesia 109: 1312-1317).

- 35 El documento US20040019116 divulga un compuesto SNRI (inhibidor de recaptación serotonina y norepinefrina) milnaciprán que se usa para el tratamiento del dolor. Este documento menciona que milnaciprán puede administrarse conjuntamente con morfina.

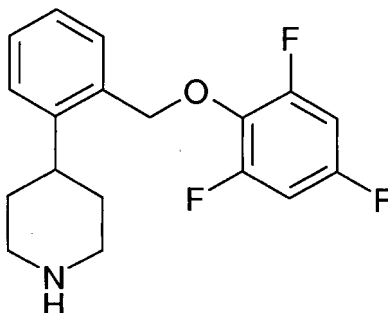
- 40 A pesar de la indicación temprana de utilidad de terapia de combinación y de los años de estudio, no es de uso común ningún protocolo de tratamiento que combine SNRI y agonistas opioides. Así, sigue habiendo una necesidad de explotar la utilidad potencial de la combinación de SNRI y de agonistas opioides para el tratamiento del dolor. Sigue habiendo también una necesidad para identificar las propiedades farmacológicas de SNRI que proporcionen la mayor analgesia cuando se combinen con agonistas opioides.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un agente inhibidor de recaptación de serotonina y norepinefrina que es 4-[2-(2,4,6-trifluoro-fenoximetil)-fenil]-piperidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para usar en combinación con un agente agonista opioide para el tratamiento de una afección de dolor en un mamífero,

caracterizado porque dicho agente inhibidor de recaptación de serotonina y norepinefrina es para usar a una dosificación desde 2 hasta 50 mg por día en base a un ser humano de 70 kg. La invención permite que el agente agonista opioide se use a una dosis que es más baja que una dosis usada para tratar una afección de dolor cuando se usa solo.

- 5 El inhibidor de recaptación de serotonina y norepinefrina dual 4-[2-(2,4,6-trifluoro-fenoximetil)-fenil]-piperidina (1) y sales farmacéuticamente aceptables de la misma



1

- 10 se divulgan en las solicitudes de los EE.UU. N.ºs: 12/617.821 y 12/617.838, publicadas el 20 de mayo de 2010 como documentos US 2010/0125092 A1 y US 2010/0125093 A1, respectivamente. En particular, la sal clorhidrato de compuesto 1 se divulga en el presente documento.

- 15 El compuesto 1 ha estado mostrando ser un inhibidor potente de actividad NET y SERT en ensayos de captación de neurotransmisores *in vitro* basados en células y ha demostrado eficacia *in vivo* en modelos preclínicos de dolor. De acuerdo con ello, se espera que el compuesto 1 sea beneficioso para el tratamiento del dolor. La coadministración de compuesto 1 conjuntamente con una dosis subeficaz de morfina ha demostrado un decrecimiento significativo en comportamiento de dolor en un modelo de dolor de formalina en ratas. Así, el compuesto 1 ha demostrado una interacción sinérgica con morfina para analgesia. En particular, la coadministración de compuesto 1 con un agonista opioide se espera que proporcione analgesia efectiva a dosis de opioides más bajas, es decir se espera que sea economizadora de opioides.

- 20 El agonista opioide se administra a una dosis que es subeficaz para proporcionar analgesia cuando se usa sola, es decir a una dosis que es más baja que la dosis requerida para lograr un nivel dado de analgesia cuando se usa sola. En un aspecto específico, en la terapia de combinación, una dosis subeficaz de 4-[2-(2,4,6-trifluoro-fenoximetil)-fenil]-piperidina y una dosis subeficaz del agonista opioide se administra al paciente. En un aspecto específico, la afección de dolor es dolor crónico.

- 25 Los agonistas opioides usados como agentes analgésicos para el tratamiento de dolor incluyen morfina, oxicodona, metadona, levorfanol y tramadol. En un aspecto específico, el agente agonista opioide es morfina. En otro aspecto específico, el agente agonista opioide es oxicodona.

- 30 Esta invención se puede llevar a cabo usando una composición farmacéutica que comprende 4-[2-(2,4,6-trifluoro-fenoximetil)-fenil]-piperidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un agente agonista opioide y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En aspectos particulares, el agente agonista opioide es morfina, o el agente agonista opioide es oxicodona.

Breve descripción de los dibujos

Diversos aspectos de la presente invención se ilustran por referencia a los dibujos acompañantes.

- 35 La figura 1 compara el porcentaje en reducción de sacudidas normalizado con reducción en sacudidas de animales tratados con vehículo en el modelo de formalina en ratas predicho añadiendo los efectos separados de un SNRI (barra abierta, primer valor de n) y 1 mg/kg de morfina • (n = 4) con el efecto observado de la combinación (barra rayada, segundo valor de n) para (a) clorhidrato de 4-[2-(2,4,6-trifluoro-fenoximetil)-fenil]-piperidina (10 mg/kg) (n = 12, 13), (b) clorhidrato de atomoxetina (10 mg/kg) (n = 12, 16) y (c) clorhidrato de duloxetina (5 mg/kg) (n = 5,5), donde n es el número de duplicados. La figura 2 muestra resultados para clorhidrato de 4-[2-(2,4,6-trifluoro-fenoximetil)-fenil]-piperidina (1) en el modelo de formalina en ratas. (a) Curvas de respuesta a dosis (DRC) para morfina SC sola (n = 4-5) y morfina SC más 10 mg/kg de compuesto IP 1 (n = 6-12) con valores de DE₅₀ resultantes e intervalos de confianza (CI); (b) curvas de respuesta a dosis para morfina SC sola (n = 4-5) y morfina SC más 3 mg/kg de compuesto 1 IP (n = 6-12) con valores de DE₅₀ resultantes e intervalos de confianza (CI); (c) curvas de respuesta a dosis para compuesto 1 IP solo (n = 13-15) y compuesto 1 IP más 1 mg/kg de morfina SC (n = 6-12) con valores de DE₅₀ resultantes e intervalos de confianza (CI); (d) análisis isoblográfico comparando DE₅₀ de respuesta a

dosis de morfina SC + 10 mg/kg de compuesto 1 IP; DE₅₀ de respuesta a dosis de morfina SC + 3 mg/kg de compuesto 1 IP; y DE₅₀ de respuesta a dosis de compuesto 1 IP + morfina SC 1 mg/kg con línea de aditividad trazada entre DE₅₀ a partir de curva de respuesta a dosis de compuesto 1 y DE₅₀ de curva de respuesta a dosis de morfina. ($n = n_1 - n_2$) denota el intervalo de números duplicados a lo largo de la curva de respuesta a dosis.

- 5 La figura 3 muestra resultados para clorhidrato de 4-[2-(2,4,6-trifluoro-fenoximetil)-fenil]-piperidina (1) en el modelo de formalina en ratas. (a) Curvas de respuesta a dosis (DRC) para oxicodona SC sola ($n = 4-13$) y oxicodona SC más 10 mg/kg de compuesto 1 IP ($n = 5-6$) con valores de DE₅₀ resultantes e intervalos de confianza resultantes (CI); (b) análisis isobolográfico comparando DE₅₀ de respuesta a dosis de oxicodona SC + 10 mg/kg de compuesto 1 IP con línea de aditividad trazada entre DE₅₀ de curva de respuesta a dosis de compuesto 1 y DE₅₀ de curva de respuesta a dosis de oxicodona. La figura 4 muestra análisis isobolográfico de los resultados para atomoxetina en el modelo de formalina en ratas. La figura 5 muestra análisis isobolográfico de los resultados para duloxetina en el modelo de formalina en ratas.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

- 15 Cuando se describen en la invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados a menos que se indique otra cosa. Adicionalmente, como se usa en el presente documento, las formas del singular "un", "uno" y "el/la" incluyen las formas plurales correspondientes a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

20 El término "cantidad terapéuticamente efectiva" quiere decir una cantidad suficiente para llevar a cabo tratamiento cuando se administra a un paciente en necesidad del mismo, es decir, la cantidad de fármaco necesario para obtener el efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva para tratar dolor es una cantidad de compuesto necesaria para, por ejemplo, reducir, suprimir, eliminar o evitar los síntomas de dolor o para tratar la causa subyacente del dolor. Por otro lado, el término "cantidad efectiva" quiere decir una cantidad suficiente para obtener un resultado deseado, que puede no ser necesariamente un resultado terapéutico.

25 El término "cantidad subeficaz", o equivalentemente "dosis subeficaz" quiere decir una cantidad o dosis más baja que una cantidad o dosis terapéuticamente efectiva. En el contexto de tratar dolor, una "dosis subeficaz" es una dosis que es menor que la dosis requerida para lograr un nivel de analgesia dado.

30 El término "tratar" o "tratamiento" como se usa en el presente documento quiere decir el hecho de tratar o el tratamiento de una enfermedad o afección médica (tal como dolor) en un paciente, tal como un mamífero (en particular un ser humano), que incluye uno o más de lo siguiente: (a) evitar que ocurra la enfermedad o afección médica, es decir, tratamiento profiláctico de un paciente; (b) mejorar la enfermedad o afección médica, es decir, eliminar o causar regresión de la enfermedad o afección médica en un paciente; (c) suprimir la enfermedad o afección médica, es decir, ralentizar o detener el desarrollo de la enfermedad o afección médica en un paciente; o (d) aliviar los síntomas de la enfermedad o afección médica en un paciente.

35 Por ejemplo, el término "tratar dolor" incluiría manejar dolor, aliviar dolor, evitar que ocurra el dolor, controlar dolor, mejorar dolor, suprimir dolor y/o aliviar los síntomas de dolor. El término "paciente" se desea para incluir aquellos mamíferos, tales como seres humanos, que están en necesidad de tratamiento o de prevención de enfermedad, que se están tratando actualmente para prevención de enfermedad o para tratamiento de una enfermedad específica o de una afección médica específica, así como sujetos de prueba en los que los compuestos de la invención se están evaluando o se están usando en un ensayo, por ejemplo en un modelo animal.

40 El término "terapia de combinación" como se usa en el presente documento quiere decir la administración de dos o más agentes terapéuticos como parte de un protocolo de tratamiento deseado para proporcionar efectos benéficos de la acción combinada de los agentes terapéuticos.

45 El término "dolor crónico" quiere decir el dolor más allá del periodo de recuperación esperado a partir de un daño o afección original. Un ejemplo de dolor crónico es neuralgia postherpética donde el dolor asociado con la infección de herpes zóster aguda persiste más allá de la propia invención. Clínicamente, "dolor crónico" puede definirse como dolor que queda más de un periodo de tiempo dado, típicamente aproximadamente tres meses.

50 El término "sinergia" o "efecto sinérgico" como se usa en el presente documento en describir el efecto de una combinación de dos agentes quiere decir un efecto que es mayor que la suma de los efectos individuales. Como se describe más adelante, la sinergia se demuestra con significancia estadística por un cambio en el valor de DE₅₀, la dosis a la que se observa un efecto que es la mitad del máximo, con intervalos de confianza no solapantes del 95 % y por análisis isobolográfico.

El término "compuesto 1" definido en el presente documento como 4-[2-(2,4,6-trifluoro-fenoximetil)-fenil]-piperidina incluye también opcionalmente sales farmacéuticamente aceptables de 4-[2-(2,4,6-trifluoro-fenoximetil)-fenil]-piperidina, de acuerdo con el contexto en el que se usa el término.

55 El término "morfina" incluye todas las sales y formas de administración farmacéuticamente aceptables de morfina,

incluyendo, en particular, sulfato de morfina.

El término "oxicodona" incluye todas las sales y formas de administración farmacéuticamente aceptables de oxicodona, incluyendo, en particular, clorhidrato de oxicodona.

- 5 Todos los otros términos usados en el presente documento se desean para tener su significado ordinario como se entiende por aquellos de habilidad ordinaria en la técnica a la que pertenecen.

Demostración de sinergia con agonista opioide en modelo preclínico

La eficacia de la combinación de 4-[2-(2,4,6-trifluoro-fenoximetil)-fenil]-piperidina (**1**) y los agonistas opioides morfina y oxicodona en aliviar dolor se evaluaron en el modelo de dolor de formalina en ratas. Se observó el grado en que los compuestos de ensayo inhiben el comportamiento de sacudir la zarpa inducido por inyección de formalina.

- 10 El compuesto **1** es aproximadamente 4 veces más selectivo para NET como se determina a partir de la proporción de valores de CI_{50} de SERC frente a valores de CI_{50} de NET observados *in vitro* en un ensayo basado en células recombinantes humanas y aproximadamente 10 veces más selectivo como se determina *in vitro* usando preparaciones sinaptosómicas de cerebro de rata. Como se describe adicionalmente en los ejemplos siguientes, los valores de DE_{50} , la dosis a la que un efecto la mitad del máximo se observa, se determinaron a partir de curvas de
- 15 dosis-respuesta para compuesto **1** solo, para morfina sola, para compuesto **1** en presencia de una dosis fija de morfina y morfina en presencia de dosis fijas de compuesto **1**. La adición de compuesto **1** a una dosis de 10 mg/kg cambió significativamente la curva de respuesta a dosis de morfina a dosis de morfina más pequeñas, es decir la coadministración de compuesto **1** y la morfina permitió conseguirse eficacia comparable a dosis más bajas de morfina. Nótese los intervalos de confianza no solapantes en la fig. 2a. La adición similar de morfina a 1 mg/kg cambió
- 20 significativamente la curva de respuesta a dosis de compuesto **1** a dosis de compuesto **1** más bajas (fig. 2c).

- La interacción sinérgica entre el compuesto **1** a 10 mg/kg y morfina se confirma matemáticamente por análisis isobolográfico que muestra que la co-administración de los dos fármacos produce un efecto que es mayor que el que se esperaría si el efecto fuera meramente aditivo, es decir la DE_{50} para la curva de respuesta a dosis para morfina más compuesto **1** (10 mg/kg) se encuentra completamente a la izquierda de la línea de aditividad (véanse el ejemplo 1 y la
- 25 fig. 2d). El efecto mayor que el aditivo se puede ilustrar también comparando la suma de los efectos individuales con los resultados de coadministración. La administración individual de 10 mg/kg de compuesto **1** inhibió comportamiento de sacudida en el $20 \pm 7\%$ y la administración de 1 mg/kg de morfina inhibió comportamiento de sacudida en el $13 \pm 11\%$, ninguna de ellas se consideró estadísticamente significativa. Como se muestra en la figura 1a, la inhibición del $73 \pm 6\%$ que resulta de coadministración de dosis subeficaces (10 mg/kg de compuesto **1** y 1 mg/kg de morfina) es considerablemente mayor de lo que se esperaría si el efecto fuera meramente aditivo.
- 30

- Se obtuvieron resultados similares en el modelo de formalina en ratas para coadministración del compuesto **1** y oxicodona. La adición de compuesto **1** a una dosis de 10 mg/kg cambió significativamente la curva de respuesta a dosis de oxicodona a dosis de oxicodona más bajas, como se muestra por los intervalos de confianza no solapantes en fig. 3a. La interacción sinérgica entre el compuesto **1** a 10 mg/kg y oxicodona se confirma matemáticamente por
- 35 análisis isobolográfico, que se ilustra en la fig. 3b.

- La relación entre ocupación de transportadores de serotonina y norepinefrina y la eficacia observada se investigó también. La ocupación en la espina dorsal lumbar de animales administrados con compuesto **1** a 10 mg/kg, una dosis a la que se observó sinergia tanto con morfina como con oxicodona, fue NET al $81 \pm 6\%$ y SERT al $46 \pm 20\%$. La ocupación en animales administrados con compuesto **1** a 3 mg/kg, una dosis a la que la sinergia con morfina (el único opioide puesto a prueba con 3 mg/kg de compuesto **1**) no se observó, fue NET al $77 \pm 15\%$ y SERT al $23 \pm 14\%$ SERT. Estos resultados son consistentes con la hipótesis de que la sinergia con antagonistas opioides requiere suficiente ocupación tanto de transportadores de norepinefrina como de transportadores de serotonina con NET predominando. Además la observación de ocupación mayor en NET que en SERT es consistente con la observación de selectividad de NET en ensayos *in vitro*.
- 40

Investigaciones de compuestos de comparación

45

Para comprender adicionalmente la proporción de actividad NET a SERT característica de un SNRI que presenta sinergia con un agonista opioide, se investigaron también compuestos con diferentes perfiles en el modelo de formalina en ratas.

- La atomoxetina ha estado mostrando *in vitro* que es aproximadamente 20 veces selectiva para NET en un ensayo
- 50 basado en células humanas recombinantes y aproximadamente 30 veces selectiva usando preparaciones sinaptosómicas de cerebro de rata. Una dosis de 10 mg/kg de atomoxetina cambió la curva de dosis-respuesta de morfina hacia dosis de morfina menores. Además, la adición de morfina a 1 mg/kg también cambió la curva de respuesta a dosis de atomoxetina a dosis de atomoxetina más bajas. La interacción sinérgica entre atomoxetina y morfina se confirmó por análisis isobolográfico (fig. 4) y adicionalmente se ilustró en la figura 1b donde se ve que la inhibición resultante de la coadministración de dosis subeficaces (10 mg/kg de atomoxetina y 1 mg/kg de morfina) es
- 55 significativamente mayor que la suma de los efectos individuales.

En contraste, duloxetina, que es aproximadamente 10 veces selectiva para SERT en un ensayo basado en células recombinantes humanas y aproximadamente 5 veces selectiva para SERT en preparaciones sinaptosómicas en cerebro de rata, no presentó un efecto economizador de morfina. Aunque la administración individual de 10 mg/kg de duloxetina proporcionó inhibición significativa de comportamiento de sacudida y una dosis de 10 mg/kg de duloxetina cambió la curva de respuesta a dosis de morfina a dosis de morfina más bajas, una dosis de 1 mg/kg de morfina falló en cambiar la curva de respuesta a dosis de duloxetina. La carencia de un efecto economizador de morfina a 3, 5, o 10 mg/kg de duloxetina se confirmó por análisis isobolográfico (fig. 5) y se ilustró gráficamente en la figura 1c para la combinación de dosis subeficaces (5 mg/kg de duloxetina y 1 mg/kg de morfina), que no excede significativamente el efecto aditivo esperado.

La ocupación del transportador en animales dosificados con 5 mg/kg de duloxetina fue aproximadamente NET al 63 % y aproximadamente SERT al 91 %. (Véase tabla 5 en ensayo 2 más adelante). No se observó sinergia con morfina a dosis alguna con un SNRI selectivo para SERT. Sin embargo, cuando el antagonista de receptor 5-HT₃ ondansetrón se coadministró con una dosis subeficaz de duloxetina (5 mg/kg), se observó un efecto economizador de morfina. Esta observación sugiere que el aumento de niveles de 5-HT mediado por SERT por duloxetina excluye interacción sinérgica entre un SNRI dual selectivo de SERT y morfina.

Compuestos con actividad analgésica demostrada en seres humanos presentan eficacia en el modelo de formalina en ratas (Le Bars (2001) Pharmacol. Rev. 53:597-652; Vissers et al. (2006) Pharmacology, Biochemistry and Behavior 84: 479-486). Por ejemplo, duloxetina, que demostró antinocicepción a 10 mg/kg en los experimentos descritos aquí, se aprobó por la FDA de los EE.UU. para el tratamiento de varias afecciones de dolor crónico tales como dolor neuropático periférico diabético, fibromialgia, dolor lumbar crónico y dolor de osteoartritis. (Veánse también Skljarevski et al. (2009) European Journal of Neurology 16: 1041-1048; Chappell et al. (2009) Pain 146: 253-260). Estos resultados proporcionan un procedimiento de predicción de si se espera que un SNRI proporcione una interacción sinérgica con un agonista opioide para el tratamiento de dolor, comprendiendo el procedimiento medir valores de Cl₅₀ de SERT y de NET en ensayos de captación de neurotransmisores *in vitro* y determinar si la proporción de valores de Cl₅₀ de SERT frente a los de NET está entre aproximadamente 2 y aproximadamente 40, incluyendo entre aproximadamente 2 y aproximadamente 30, entre aproximadamente 4 y aproximadamente 30 y entre aproximadamente 4 y aproximadamente 10.

Procedimientos de tratamiento

De acuerdo con ello, el SNRI 4-[2-(2,4,6-trifluoro-fenoximetil)-fenil]-piperidina (1) y combinaciones de compuesto 1 y un agente agonista opioide, en particular morfina u oxycodona, se espera que sean útiles para el tratamiento de afecciones de dolor, en particular, donde el agente opioide se usa a una dosis que es menor que la dosis requerida para efecto analgésico óptimo cuando se usa solo. Se espera que la terapia de combinación permita que se logre el mismo grado de analgesia con dosis menores de opioides, reduciendo así cualesquiera efectos adversos asociados con uso de opioides. Además, combinaciones de compuesto 1 y un agente agonista opioide, en particular morfina u oxycodona, se espera que sean útiles para el tratamiento de condiciones de dolor, donde cada agente está presente a una dosis subeficaz.

Trastornos de dolor donde la terapia de combinación puede encontrar utilidad incluyen trastornos de dolor agudo y trastornos de dolor crónico incluyendo dolor inflamatorio y dolor neuropático. Más específicamente, estos incluyen dolor asociado con o causado por: artritis; dolor de espalda incluyendo dolor lumbar crónico, dolor postquirúrgico crónico, cáncer, incluyendo dolor relacionado con tumor (por ejemplo, dolor óseo, dolor de cabeza, dolor facial o dolor visceral) y dolor asociado con terapia del cáncer (por ejemplo, síndrome de post-radiación); fibromialgia; dolores de cabeza incluyendo dolores de cabeza tensionales crónicos; inflamación asociada con polimialgia, artritis reumatoide y osteoartritis; migraña; dolor neuropático incluyendo síndrome de dolor regional complejo; dolor postoperatorio; dolor en los hombros, síndromes de dolor central, incluyendo dolor post-apoplejía y dolor asociado con daños en la médula espinal y asociado con esclerosis múltiple; dolor del miembro fantasma; dolor asociado con enfermedad de Parkinson, dolor visceral (por ejemplo, síndrome del intestino irritable), neuropatía periférica diabética (DPN), neuropatía relacionada con VIH, neuralgia post-herpética (PHN) y neuropatía periférica inducida por quimioterapia.

En esta realización, el compuesto 1 bien se mezcla físicamente con el agente agonista opioide para formar una composición que comprenda ambos agentes; o bien cada agente está presente en composiciones separadas y distintas que se administran al paciente simultánea o secuencialmente en cualquier orden. La terapia de combinación incluye administración de los dos agentes, cuando se formulan por separado, sustancialmente al mismo tiempo, así como por administración de cada agente en un momento diferente.

Por ejemplo, el compuesto 1 puede combinarse con un segundo agente terapéutico usando procedimientos convencionales y equipamiento para formar una composición que comprende compuesto 1 y un segundo agente terapéutico. Adicionalmente, los agentes terapéuticos se pueden combinar con un vehículo farmacéuticamente aceptable para formar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula 1, un segundo agente terapéutico y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En esta realización, los componentes de la composición se mezclan o se juntan típicamente para crear una mezcla física. La mezcla física se administra después en una cantidad terapéuticamente efectiva usando cualquiera de las vías descritas anteriormente.

Alternativamente, los agentes terapéuticos pueden permanecer separados y distintos antes de administración al paciente. En esta realización, los agentes no están mezclados físicamente conjuntamente antes de la administración pero se administran simultáneamente o a tiempos separados como composiciones separadas. Tales composiciones pueden envasarse por separado o pueden envasarse conjuntamente como un kit. Los kits comprenden una forma de dosificación de compuesto **1** y una forma de dosificación del agente agonista opioide. Los dos agentes terapéuticos en el kit pueden administrarse por la misma vía de administración o por diferentes vías de administración. Por ejemplo, el compuesto **1** puede administrarse oralmente mientras que el agente agonista opioide puede administrarse por cualquiera de las vías convencionales de administración para tales agentes, tales como inyección intratrecal, inyección intravenosa, inyección subcutánea, o comprimido, cápsula o líquido oral.

La cantidad de compuesto **1** administrada por dosis o la cantidad total administrada por día como parte de terapia de combinación se puede predeterminar o se puede determinar sobre una base del paciente individual tomando en consideración numerosos factores, incluyendo la naturaleza y gravedad de la afección del paciente, la afección que se está tratando, la edad, el peso y la salud general del paciente, la tolerancia del paciente al agente activo, la vía de administración, las consideraciones farmacológicas tales como la actividad, eficacia, farmacocinética y perfiles de toxicología del agente activo y en particular, la naturaleza y dosificación del agente agonista opioide. El tratamiento de un paciente que sufre de una enfermedad o afección médica (tal como una afección de dolor) puede comenzar con una dosificación predeterminada o con una dosificación determinada por el médico responsable y continuará durante un periodo de tiempo necesario para evitar, mejorar, suprimir, o aliviar los síntomas de la enfermedad o afección médica. Los pacientes que se someten a tal tratamiento se someterán típicamente a seguimiento de manera periódica para determinar la eficacia de la terapia. Por ejemplo, en tratar dolor neuropático, una medida de la efectividad del tratamiento puede implicar valoración de la calidad de vida del paciente, por ejemplo, mejoras en los patrones de sueño del paciente, asistencia al trabajo, capacidad para ejercicio y para deambular, etc. Las escalas de dolor, operando en una base de puntos, se pueden usar para ayudar a evaluar un nivel de dolor del paciente. Indicadores para otras enfermedades y afecciones descritas en el presente documento, se conocen bien por los expertos en la técnica y están fácilmente disponibles para el médico responsable. El seguimiento continuo por el médico garantiza que se administrará a cualquier tiempo dado la cantidad óptima de agentes activos en cualquier tiempo dado, así como facilitar la determinación de la duración del tratamiento.

Las dosis adecuadas de compuesto **1** para tratar una afección de dolor, cuando se usan solas, se espera que varíen desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 50 mg por día, incluyendo desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 30 mg por día y desde aproximadamente 7 hasta aproximadamente 20 mg por día para un ser humano promedio de 70 kg.

Cuando se usa como parte de terapia de combinación con un agente agonista opioide, se puede administrar una dosis eficaz de compuesto **1**, como se describe anteriormente, o una dosis subeficaz del compuesto **1**, que es menos que la dosis requerida para analgesia cuando se usa solo.

Los agentes que tienen actividad agonista opioide que se pueden usar en terapia de combinación de acuerdo con la presente invención incluyen codeína, dihidrocodeína, hidrocodona, hidromorfona, morfina, oxycodona, oximorfona, tramadol, tapentadol, levorfanol, meperidina, petidina, metadona, buprenorfina, fentanilo, alfentanilo, butrofanol, nalbufina y sufentanilo. En aspectos particulares de la invención, el agente agonista opioide es morfina. En otros aspectos particulares de la invención, el agente agonista es oxycodona.

Las dosis adecuadas del agonista opioide se determinarán típicamente por el médico a la luz de las circunstancias relevantes, incluyendo la gravedad de la afección a tratarse, la vía de administración elegida, el agente específico administrado y su actividad relativa, la edad, peso y respuesta del paciente y particularmente, la tolerancia del paciente a los opioides. Las dosis eficaces de agonistas opioides se conocen por variar desde tan poco como 10 mg/día hasta tanto como 60, 120, o 360 mg/día para un ser humano de 70 kg. Cuando usa una parte de terapia de combinación, el agente agonista opioide se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz, es decir cualquier cantidad que produce un efecto terapéuticamente beneficioso cuando se co-administra con compuesto **1**, donde se espera que tales cantidades sean menos que la cantidad requerida para la monoterapia óptima.

Composiciones farmacéuticas y formulaciones

El compuesto de SNRI presente y el agente agonista opioide, se administran típicamente a un paciente en forma de una composición o formulación farmacéutica. Tales composiciones farmacéuticas pueden administrarse al paciente por cualquier vía de administración aceptable incluyendo, pero no limitada a, modos de administración oral, rectal, vaginal, nasal, inhalado, tópico (incluyendo transdérmico) y parenteral.

Las composiciones farmacéuticas contienen típicamente una cantidad terapéuticamente efectiva de los agentes activos. Aquellos expertos en la técnica reconocerán, sin embargo, que una composición farmacéutica puede contener más de una cantidad terapéuticamente eficaz, es decir, composiciones a granel, o menos de una cantidad terapéuticamente eficaz, es decir, dosis individuales unitarias diseñadas para administración múltiple para lograr una cantidad terapéuticamente efectiva.

Típicamente, tales composiciones farmacéuticas contendrán desde aproximadamente el 0,1 hasta aproximadamente

el 95 % en peso del agente activo; preferentemente, desde aproximadamente el 5 hasta aproximadamente el 70 % en peso; y más preferentemente desde aproximadamente el 10 hasta aproximadamente el 60 % en peso del agente activo.

Cualquier vehículo o excipiente convencional se puede usar en las composiciones farmacéuticas de la invención. La elección de un vehículo o excipiente en particular, o de combinaciones de vehículos o excipientes en particular, dependerá del modo de administración que se esté usando para tratar un paciente en particular o un tipo de afección médica o estado morbo en particular. A este respecto, la preparación de una composición farmacéutica adecuada para un modo particular de administración se conoce bien dentro del alcance de aquellos expertos en las técnicas farmacéuticas. Adicionalmente, los vehículos o excipientes usados en las composiciones farmacéuticas de esta invención están disponibles comercialmente. A modo de ilustración adicional, se describen técnicas de formulación convencionales en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); y H.C. Ansel y cols., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7ª edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

Ejemplos representativos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen los siguientes: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa, tal como celulosa microcristalina y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorios; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de alazor, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como acetato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes de tamponación, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógeno, solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones de tampón fosfato; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas se preparan típicamente mezclando o juntando completamente e íntimamente el agente activo con un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más ingredientes adicionales. La mezcla combinada uniformemente resultante puede después conformarse o cargarse en comprimidos, cápsulas, píldoras usando procedimientos y equipo convencionales.

Las composiciones farmacéuticas se envasan preferentemente en una forma de dosificación unitaria. El término "forma de dosificación unitaria." hace referencia a una unidad físicamente discreta adecuada para dosificación a un paciente, es decir, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de agente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado bien sola o bien en combinación con una o más unidades adicionales. Por ejemplo, tales formas de dosificación unitaria pueden ser cápsulas, comprimidos, píldoras o envases unitarios adecuados para administración parenteral.

En una realización, las composiciones farmacéuticas de la invención son adecuadas para administración oral. Composiciones farmacéuticas adecuadas para administración oral pueden estar en forma de cápsulas, comprimidos, píldoras, pastillas, sellos, grageas, polvos, gránulos; o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite; o como un elixir o jarabe; conteniendo cada una una cantidad predeterminada de un compuesto terapéutico como un ingrediente activo.

Cuando se desea una administración oral en una forma de dosificación sólida (es decir, como cápsulas, comprimidos, píldoras), las composiciones farmacéuticas comprenderán típicamente el agente activo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato de dicalcio. Opcionalmente o alternativamente, tales formas de dosificación sólidas pueden comprender también: cargas o expansores, tales como almidones, celulosa microcristalina, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y/o goma arábiga; humectantes, tales como glicerol; agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o almidón de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y/o carbonato de sodio; agentes de solución retardante, tales como parafina; aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y/o monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como arcilla de caolín y/o arcilla de bentonina; lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico, y/o mezclas de los mismos; agentes colorantes; y agentes tamponantes.

Agentes de liberación, agentes humectantes, agentes de revestimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes pueden también estar presentes en las composiciones farmacéuticas de la invención. Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfato de sodio, sulfito de sodio; y antioxidantes solubles en aceites, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol; y agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético, sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico. Agentes de revestimiento para comprimidos, cápsulas, píldoras y similares, incluyen aquellos usados para revestimientos entéricos, tales como acetato ftalato de celulosa, acetato de polivinilo, ftalato, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros de ácido metacrílico-éster de ácido metacrílico, trimetilato acetato de celulosa, carboximetilcelulosa, acetato succinato de

hidroxipropilmetilcelulosa. Los agentes de revestimiento incluyen también talco, polietilenglicol, hipromelosa y dióxido de titanio.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse también para proporcionar liberación lenta o controlada del agente activo usando, a modo de ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variantes; u otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Además, composiciones farmacéuticas pueden contener opcionalmente agentes opacificadores y pueden formularse de tal modo que liberen el ingrediente activo solamente, o preferencialmente, en una cierta parte del tracto gastrointestinal, opcionalmente, en una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. El agente activo puede estar también en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

Las formas de dosificación líquidas adecuadas para administración oral incluyen, a modo de ilustración, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación líquidas pueden comprender típicamente el agente activo y un diluyente inerte, tal como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizadores y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (especialmente, aceites de semilla de algodón, de cacahuate, de maíz, de germen de trigo, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofúrilico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos. Las suspensiones, además del ingrediente activo, pueden contener agentes de suspensión tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de polioxietileno sorbitol y de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto y mezclas de los mismos.

Los presentes agentes activos pueden administrarse también parenteralmente (por ejemplo, por inyección intravenosa, intratecal, subcutánea, intramuscular o intraperitoneal). Para administración parenteral, el agente activo se mezcla típicamente con un vehículo adecuado para administración parenteral incluyendo, a modo de ejemplo, soluciones acuosas estériles, solución salina, alcoholes de peso molecular bajo tales como propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales, gelatina, ésteres de ácidos grasos tales como oleato de etilo. Las formulaciones parenterales pueden contener también uno o más antioxidantes, solubilizantes, estabilizadores, conservantes, agentes humectantes, emulsionantes, agentes tamponantes o agentes dispersantes. Estas formulaciones pueden volverse estériles por el uso de un medio inyectable estéril, un agente esterilizante, filtración, irradiación, o calor.

Alternativamente, los agentes están formulados para administración por inhalación. Composiciones farmacéuticas adecuadas para administración por inhalación estarán típicamente en forma de un aerosol o un polvo. Tales composiciones se administraron generalmente usando dispositivos de administración bien conocidos, tales como un inhalador de dosis medidas, un inhalador de polvo seco, un nebulizador o un dispositivo de administración similar.

Cuando se administran por inhalación usando un contenedor presurizado, las composiciones farmacéuticas de la invención comprenderán típicamente el ingrediente activo y un propulsor adecuado, tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. Adicionalmente, la composición farmacéutica puede estar en forma de una cápsula o cartucho (fabricado, por ejemplo, de gelatina) comprendiendo un compuesto de la invención y un polvo adecuado para usar en un inhalador de polvo. Las bases de polvo adecuadas incluyen, a modo de ejemplo, lactosa o almidón.

Finalmente, los agentes activos pueden también administrarse transdérmicamente usando sistemas de administración transdérmicos y excipientes transdérmicos. Por ejemplo, el agente activo puede mezclarse con potenciadores de la permeación, tales como propilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, azacicloalcan-2-onas y similares y e incorporarse en un parche o sistema de administración similar. Excipientes adicionales que incluyen agentes de gelificación, emulsionantes y tampones, se pueden usar en tales composiciones transdérmicas si se desea.

Las composiciones farmacéuticas representativas útiles para el tratamiento de dolor incluyen, pero no están limitadas a, los siguientes ejemplos. El compuesto 1 está típicamente suministrado como una sal clorhidrato, pero se entenderá que cualquier forma del compuesto (es decir base libre o sal farmacéutica) que es adecuada para el modo particular de la administración, se puede usar en las siguientes formulaciones farmacéuticas.

Ejemplo de formulación A: cápsulas de gelatina dura para administración oral

Compuesto 1 (20 mg), almidón (89 mg), celulosa microcristalina (89 mg) y estearato de magnesio (2 mg) están completamente mezclados y después se hacen pasar a través de un tamiz de malla del número 45 de los Estados Unidos. La composición resultante se carga en una cápsula de gelatina dura (200 mg de composición por cápsula).

Ejemplo de formulación B: cápsulas no de gelatina duras para administración oral

Compuesto 1 (10 mg), monooleato de polioxietileno sorbitán (50 mg) y polvo de almidón (250 mg) se mezclan completamente y después se cargan en una cápsula de gelatina (310 mg de composición por cápsula).

Ejemplo de formulación C: comprimidos para administración oral

Compuesto **1** (5 mg), celulosa microcristalina (400 mg), dióxido de silicio ahumado (10 mg) y ácido esteárico (5 mg) se mezclan completamente y después se prensan para formar comprimidos (420 mg de composición por comprimido).

Ejemplo de formulación D: comprimidos para administración oral

5 Compuesto **1** (10 mg), celulosa microcristalina (160 mg), monohidrato de lactosa (20 mg), dióxido de silicio ahumado (5 mg) y estearato de magnesio (5 mg) se mezclan completamente y después se prensan para formar comprimidos (200 mg de composición por comprimido).

Ejemplo de formulación E: comprimidos marcados individualmente para administración oral

10 Compuesto **1** (15 mg), almidón de maíz (50 mg), croscarmelosa de sodio (25 mg), lactosa (120 mg) y estearato de magnesio (5 mg) se mezclan completamente y después se prensan para formar comprimido marcado individualmente (215 mg de composiciones por comprimido).

Ejemplo de formulación F: suspensión para administración oral

Los siguientes ingredientes se mezclan completamente para formar una suspensión para administración oral conteniendo 20 mg de ingrediente activo por 10 ml de suspensión. Compuesto **1** (200 mg), benzoato de sodio, citrato sódico, agua purificada (c.s. para 100 ml).

Ejemplo de formulación G: formulación inyectable

Compuesto **1** (20 mg) se mezcla con solución tampón de citrato de sodio 0,1 M (15 ml). El pH de la solución resultante se ajusta a pH 6 usando ácido clorhídrico 1 N o hidróxido de sodio acuoso 1 N. Solución salina normal estéril en tampón citrato se añade después proporcionando un volumen total de 20 ml.

Ejemplo de formulación H: comprimidos marcados individualmente para administración oral

20 Compuesto **1** (5 mg), sulfato de morfina (5 mg), almidón de maíz (50 mg), celulosa microcristalina (15 mg), hidroxipropilcelulosa (10 mg) lactosa (120 mg) y estearato de magnesio (5 mg) se mezclan cuidadosamente y después se prensan para formar comprimido marcado individualmente (210 mg de composiciones por comprimido).

Ejemplo de formulación I: suspensión para administración oral

25 Los siguientes ingredientes se mezclan cuidadosamente para formar una suspensión para administración oral que contiene 5 mg de cada agente por 10 ml de suspensión: compuesto **1** (50 mg), clorhidrato de oxicodona (50 mg), benzoato de sodio, citrato de sodio, agua purificada (c.s. hasta 100 ml).

Ejemplos

30 Se evaluó la interacción entre el SNRI de la invención, 4-[2-(2,4,6-trifluoro-fenoximetil)-fenil]-piperidina (**1**) y los agonistas mu-opioides, morfina y oxicodona y también la interacción entre los SNRI atomoxetina y duloxetina y morfina en el modelo de formalina en ratas de dolor.

Metodología del modelo de formalina en ratas

35 Se alojaron ratas Sprague-Dawley macho (intervalo de peso corporal del animal: 150-240 g, Harlan, Indianápolis, IN) por parejas en un ciclo de 12-horas de luz/oscuridad y se les dio acceso libre a comida y agua. Todos los experimentos se aprobaron por el Comité Institucional en Cuidado y Uso de los Animales de Theravance y cumplen con las directrices establecidas por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor. Los compuestos se evaluaron por su capacidad para inhibir la respuesta de comportamiento provocada por una inyección de formalina (al 5 %) de 50 µl como se describió anteriormente (Yaksh et al., (2001) J Appl Physiol. 90: 2386-402). Se fijó una banda metálica a la zarpa trasera izquierda de ratas. Cada rata se acondicionó a la banda durante 60 minutos dentro de un cilindro de plástico (15 cm de diámetro). El número de sacudidas se contó continuamente durante 60 minutos usando un

40 analizador de nocicepción automatizado (UCSD Anesthesiology Research, San Diego, CA). El periodo antinociceptivo se determinó a partir de 15-40 minutos tras la inyección de formalina (fase 2A), correspondiendo a una condición de dolor persistente, es decir a una condición de dolor experimentada después de que la respuesta al estímulo inicial se ha calmado. Se prepararon compuestos de ensayo en Tween 20 al 10 % en agua destilada (vehículo) y se administraron por la vía intraperitoneal (IP) o subcutánea (SC) en un volumen de 2 ml/kg.

45 Para evaluar el efecto economizador de opioides potencial, se determinó la respuesta a dosis de morfina en la ausencia y presencia de compuesto **1** (3 y 10 mg/kg IP), atomoxetina (3 y 10 mg/kg IP) y duloxetina (3, 5 y 10 mg/kg IP). Se determinaron también curvas de respuesta a dosis para el compuesto **1** y los compuestos de comparación en presencia de morfina (1 mg/kg SC). Además, la respuesta a dosis de oxicodona (SC) se determinó en ausencia y en presencia de compuesto **1** (10 mg/kg IP). Adicionalmente, duloxetina (5 mg/kg, IP) se coadministró con ondansetrón (3 mg/kg, IP) en ausencia y presencia de morfina (1 mg/kg, SC). Todos los compuestos de prueba se administraron 30 minutos antes de la inyección de formalina.

Análisis de los datos

El porcentaje de inhibición se determinó comparando el número total de sacudidas durante fase 2A en ratas tratadas con vehículo sometidas a prueba simultáneamente de acuerdo con la siguiente fórmula: $(\text{Vehículo} - \text{Tratamiento}) / (\text{Vehículo} * 100)$. Valores de inhibición porcentuales para cada rata a cada dosis se usaron para generar valores de DE_{50} que se determinaron por ajuste a una curva de dosis-respuesta sigmoidal (de pendiente variable) con mínimos y máximos constreñidos a 0 y 100, respectivamente (GraphPad Prism). Los datos representan media $\pm$ SEM (error estándar de la media).

Para evaluar el efecto economizador de opiáceos potencial, se determinaron valores de DE_{50} generando curvas de dosis-respuesta para morfina, compuesto 1, duloxetina y atomoxetina solos, así como las curvas de dosis-respuesta para SNRI en presencia de morfina (1 mg/kg, SC) o lo inverso. Los efectos de coadministración de compuesto 1 y el agonista opioide oxycodona se investigaron también. La sinergia potencial entre las parejas de los compuestos de prueba se evaluó en uno o más de los siguientes modos.

(1) Se compararon curvas de dosis-respuesta de agonista opioide + SNRI (o lo inverso). Un cambio en los valores de DE_{50} , con intervalos de confianza no solapantes del 95 %, se consideró un efecto estadísticamente significativo.

(2) Se usó análisis isobolográfico para evaluar matemáticamente si la co-administración de los dos fármacos produjo un efecto antinociceptivo aditivo, menos que el aditivo (antagonista) o más que el aditivo (sinérgico) en el modelo de formalina en ratas. (Tallarida RJ,(2000) Drug Synergism and Dose-effect Data Analysis, Chapman & Hall/CRC, páginas 5-10). Brevemente, la DE_{50} de cada fármaco (fármaco A y fármaco B) solo se trazó en el eje x y en el eje y respectivamente, se dibujó una línea conectada entre dos DE_{50} (línea de aditividad). Una dosis fija de fármaco A se coadministró con un intervalo total de dosis de fármaco B, para generar un valor de DE_{50} combinado para este par. Si esta DE_{50} combinada (con un abanico de intervalos de confianza) está localizada a la izquierda de la línea de aditividad, entonces la interacción de los dos fármacos se considera sinérgica.

(3) Solo para propósitos ilustrativos, la magnitud de antinocicepción (% de reducción en sacudidas) que se predeciría añadiendo el % de reducción en sacudidas debidas a tratamiento de morfina (1,0 mg/kg, SC) al % de reducción en sacudidas obtenido con diversas dosis de un SNRI se comparó con el grado de antinocicepción observado a partir del tratamiento de combinación.

Materiales

Se preparó clorhidrato del compuesto 1 de acuerdo con los procedimientos descritos la solicitud de los EE.UU. número de serie: 12/617.821, cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia. El clorhidrato de atomoxetina se adquirió a partir de AK Scientific, Inc. (Mountain View, CA) y el clorhidrato de duloxetina se adquirió de Waterstone Technology LLC (Carmel, IN). La morfina y la oxycodona se adquirieron de Sigma-Aldrich (San Luis, MO). El ondansetrón se adquirió de Tocris (Ellisville, MO). Todos los artículos de prueba se disolvieron en Tween 20 al 10 % en agua destilada.

Ejemplo 1

Combinación de compuesto 1 y morfina en el modelo de formalina en ratas

Se determinaron curvas de respuesta a dosis para compuesto 1 solo, morfina sola, morfina en presencia de 3 mg/kg o 10 mg/kg de compuesto 1 y compuesto 1 en presencia de 1 mg/kg de morfina. Como se muestra en la Figura 2a, la administración de morfina produjo un valor de DE_{50} de 2,1 mg/kg con un intervalo de confianza (IC) de 1,5-2,9 mg/kg. La coadministración de 10 mg/kg de compuesto 1 con morfina cambió significativamente la curva de respuesta a dosis de morfina a dosis de morfina más bajas, proporcionando un valor de DE_{50} de 0,2 mg/kg con un IC no solapante de 0,1-0,4 mg/kg. La coadministración de 3 mg/kg de compuesto 1 con morfina, sin embargo, falló en cambiar significativamente la curva de respuesta a dosis de morfina, como se muestra en la figura 2b. La respuesta a dosis del compuesto 1 combinada con 1 mg/kg de morfina se muestra en la figura 2c. La adición de una dosis fija de morfina a una dosis por debajo del valor de DE_{50} , que no presenta un efecto estadísticamente significativo cuando se administra sola, cambió significativamente la curva de respuesta a dosis del compuesto 1 a valores más bajos, proporcionando un valor de DE_{50} (CI) de 4,4 (3,3-5,9) mg/kg para la combinación en comparación con 20,0 (14,0-28,4) para el compuesto 1 solo. La interacción sinérgica entre el compuesto 1 y morfina se confirma por el isoblograma de figura 2d donde la DE_{50} de (0,2 mg/kg) para morfina + compuesto 1 (10 mg/kg) y de 4,4 mg/kg para el compuesto 1 + morfina (1 mg/kg) se encuentra completamente a la izquierda de la línea de aditividad.

Los experimentos anteriores, en los que se hicieron observaciones 15-40 minutos tras la inyección de formalina, proporcionan un modelo preclínico de dolor persistente, que se considera que se aproxima a una afección de dolor crónico humana. Se observaron también decrecimientos en el comportamiento de dolor durante los primeros 10 minutos tras la inyección (fase 1), un periodo de respuesta que se cree que refleja procesamiento de dolor agudo. Así, los datos preclínicos sugieren que el compuesto 1 y la combinación de compuesto 1 y morfina también proporcionan alivio de afecciones de dolor agudo, tales como dolor post-operatorio.

Ejemplo 2**Combinación de compuesto 1 y oxycodona en el modelo de formalina en ratas**

Las curvas de respuesta a dosis se determinaron para oxycodona sola y para oxycodona en presencia de 10 mg/kg de compuesto 1. Como se muestra en la Figura 3a, la administración de oxycodona produjo un valor de ED_{50} de 1,1 mg/kg con un intervalo de confianza (IC) de 1,0-1,2 mg/kg. La coadministración de 10 mg/kg de compuesto 1 con oxycodona cambió significativamente la curva de respuesta a dosis de oxycodona a dosis de oxycodona más bajas, proporcionando un valor de DE_{50} de 0,2 mg/kg con un IC no solapante de 0,1-0,4 mg/kg. La interacción sinérgica entre el compuesto 1 y oxycodona se confirmó por el isoblograma de figura 3d donde la DE_{50} de (0,2 mg/kg) para oxycodona + compuesto 1 (10 mg/kg), incluyendo barras de error, se encuentra a la izquierda de la línea de aditividad.

Ejemplo 3**Estudio de comparación de SNRI en el modelo de formalina en ratas**

Los efectos de atomoxetina a 3 y 10 mg/kg y de duloxetina a 3, 5 y 10 mg/kg conjuntamente con morfina se resumen en las siguientes tablas. La adición de atomoxetina a 10 mg/kg a morfina proporcionó un valor de DE_{50} más bajo con intervalos de confianza no solapantes (tabla 1). La coadministración de 1 mg/kg de morfina también bajó significativamente el valor de DE_{50} de atomoxetina (tabla 2). La interacción sinérgica entre atomoxetina y morfina se confirma por el isoblograma de figura 4 donde la DE_{50} de (0,6 mg/kg) para morfina + atomoxetina (10 mg/kg) y de 3,0 mg/kg para el atomoxetina + morfina (1 mg/kg) se encuentra completamente a la izquierda de la línea de aditividad.

Mientras la adición de duloxetina a 10 mg/kg a morfina proporcionó un valor de DE_{50} inferior con intervalos de confianza no solapantes (tabla 1), la adición de 1 mg/kg de morfina a duloxetina falló en cambiar la curva de respuesta a dosis de duloxetina, es decir los valores de DE_{50} en la tabla 2 para duloxetina y duloxetina + 1 mg/kg de morfina tienen intervalos de confianza solapantes. El isoblograma de la figura 5 muestra que ninguna dosis de combinación de duloxetina y morfina se encuentra a la izquierda de la línea de aditividad. La duloxetina no muestra sinergia con morfina.

Tabla 1: respuesta a dosis de morfina

	DE_{50} (intervalo de confianza) (mg/kg)*
Morfina	2,1 (1,5-2,9) (n = 4-5)
Morfina + 3 mg/ml de atomoxetina	1,4 (0,9-2,1) (n = 6-11)
Morfina + 10 mg/ml de atomoxetina	0,6 (0,4-0,8) (n=6-17)
Morfina + 3 mg/ml de duloxetina	1,7 (1,3-2,1) (n = 5-6)
Morfina + 5 mg/ml de duloxetina	2,0 (1,3-3,0) (n = 5-6)
Morfina + 10 mg/ml de duloxetina	0,4 (0,2-0,8) (n = 5-11)

Tabla 2: respuesta a dosis de SNRI

	DE_{50} (intervalo de confianza) (mg/kg)*
Atomoxetina	24,4 (14,5-41,1) (n = 6-12)
Atomoxetina + 1 mg/kg de morfina	3,0 (1,6-5,7) (n = 6-1)
Duloxetina	10,9 (7,8-15,3) (n = 5-10)
Duloxetina + 1 mg/kg de morfina	10,3 (3,8-27,8) (n = 5-1)
• (n = n ₁ -n ₂) es el intervalo de números duplicados sobre la curva de respuesta a dosis	

Ensayo 1Ensayos de captación de neurotransmisores SERT y NET *in vitro*

Los ensayos de captación de neurotransmisores se usaron para medir inhibición de captación 3H -serotonina (3H -5-HT) y 3H -norepinefrina (3H -NE) en células que expresan el transportador recombinante humano respectivo (hSERT o hNET) y en preparaciones sinaptosómicas de cerebro de rata con el fin de determinar los valores de pIC_{50} de compuestos de ensayo en los transportadores de monoamina, respectivamente.

Cultivo celular

Las líneas celulares derivadas de HEK-293 transfectadas de forma estable con hSERT o, hNET, respectivamente, se cultivaron en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) suplementado con FBS dializado al 10 % (para hSERT) o con FBS al 10 % (para hNET), 100 µg/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomicina, L-glutamina 2 mM y 250 µg/ml del antibiótico aminoglucósido G418 en un incubador humidificado de CO₂ al 5 % a 37 °C. Cuando los cultivos alcanzaron confluencia al 50-80 %, las células se lavaron completamente en PBS (sin Ca²⁺ y Mg²⁺) y se despegaron con EDTA 5 mM en PBS. Las células se recogieron por centrifugación a 1100 rpm durante 5 minutos, se descartó el sobrenadante y el sedimento celular se resuspendió, por trituración suave, en tampón de bicarbonato de Krebs-Ringer conteniendo HEPES (10 mM), CaCl₂ (2,2 mM), ácido ascórbico (200 µM) y pargilina (200 µM), pH 7,4 a temperatura ambiente. La concentración final de células en la suspensión celular fue de 7,5 x 10⁴ células/ml para hSERT y de 12,5 x 10⁴ células/ml para hNET.

Preparación sinaptosómica

Las ratas se sometieron a eutanasia por decapitación. Piezas de tejido cortical recién diseccionadas de ratas se suspendieron en tampón de sacarosa enfriado en hielo en una proporción de 100 mg de peso húmedo de tejido por 1 ml de tampón. Los tejidos se homogeneizaron usando un homogeneizador Dounce de vidrio pre-enfriado durante 20 golpes. El homogenado se centrifugó a 1.000 x g (10 minutos a 4 °C). El sedimento se descartó y el sobrenadante resultante se centrifugó a 10.000 x g (20 minutos a 4 °C) para obtener el sedimento sinaptosómico en bruto. Los sinaptosomas se resuspendieron en tampón de sacarosa y la concentración de proteínas se determinó por el procedimiento de Bradford (Bradford (1976) Analytical Biochemistry 72: 24854) y se usó inmediatamente tras la preparación.

Ensayos de recuperación de neurotransmisor

Los ensayos de captación de neurotransmisores se llevaron a cabo en una placa de ensayo de 96 pocillos en un volumen total de 400 µl conteniendo 1,5 x 10⁴ y 2,5 x 10⁴ células, para SERT y NET, respectivamente o 10 µg de proteína sinaptosómica cortical en tampón de ensayo (tampón de bicarbonato de Krebs-Ringer conteniendo HEPES (10 mM), CaCl₂ (2,2 mM), ácido ascórbico (200 µM) y pargilina (200 µM), pH 7,4). Ensayo de inhibición para determinación de valores de pCl₅₀ de compuestos de ensayo se llevaron a cabo con 11 concentraciones diferentes, variando desde 10 pM hasta 100 mM. Soluciones de reserva (10 mM en DMSO) de compuesto de ensayo se prepararon y diluciones en serie se prepararon usando Tris-HCl 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, pH 7,4, BSA al 0,1 %, ácido ascórbico 400 mM. Los compuestos de prueba se incubaron durante 30 minutos a 37 °C con las células o sinaptosomas respectivos, antes de la adición de neurotransmisor radiomarcado, ³H-5-HT (concentración final 20 nM), o ³H-NE (concentración final 40 nM). La captación de neurotransmisor no específico se determinó en presencia de duloxetina 2,5 mM o en presencia de desipramina 2,5 µM (cada una en tampón de dilución) para los ensayos de SERT o de NET, respectivamente.

Tras una incubación de 10 minutos para células (incubación de 6 minutos para sinaptosomas de rata) a 37 °C con radioligando, las reacciones se finalizaron por filtración rápida sobre una placa de 96 pocillos UniFilter GF/B, se pretrataron con BSA al 1 % y se lavaron 6 veces con 650 µl de tampón de lavado (PBS enfriado en hielo). Las placas se secaron, se añadieron 35-45 µl de MicroScint™-20 (Perkin Elmer) y se incorporó radiactividad cuantificada por medio de recuento de centelleo líquido. Las curvas de inhibición se analizaron usando el paquete informático GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc. San Diego, CA). Los valores de Cl₅₀ generados a partir de curvas de respuesta de concentración usando el algoritmo de respuesta de dosis sigmoidea (pendiente variable) en Prism de GraphPad se comunican a continuación en la tabla 3 como el logaritmo decimal negativo de los valores de Cl₅₀, pCl₅₀.

Tabla 3: captación de neurotransmisores SERT y NET *in vitro*

	Células HEK-293			Sinaptosomas de cerebro de rata		
	pCl ₅₀ de SERT	pCl ₅₀ de NET	Selectividad de NET ^(a)	pCl ₅₀ de SERT	pCl ₅₀ de NET	Selectividad de NET ^(a)
Compuesto 1	8,0	8,6	4	7,9	8,9	10
Atomoxetina	7,3	8,5	20	7,1	8,6	30
Duloxetina	9,2	8,1	0,1	9,1	8,4	0,2
(a) la selectividad de NET se calculó como 10 ^{**} (pCl ₅₀ de NET-pCl ₅₀ de SERT)						

Ensayo 2

Estudios de ocupación de transportadores SERT y NET *ex vivo*

La ocupación de transportadores SERT y NET se determinó en homogenados corticales o de médula espinal lumbar preparados a partir de ratas administradas con compuesto 1 o duloxetina por la vía intraperitoneal (IP). Para someter a seguimiento la ocupación de transportadores SERT y NET, se usó un ensayo de ocupación *ex vivo* en el que se

sometió a seguimiento la velocidad inicial de asociación de un radioligando selectivo de SERT o de NET, respectivamente, a los tejidos homogenizados. La velocidad inicial de asociación de radioligando es directamente proporcional al nivel de transportador libre (no ocupado).

Recogida de tejidos

- 5 Las ratas se sometieron a eutanasia 1,25 horas tras administración de compuesto por decapitación. Tras la decapitación, el cerebro se retiró y se situó en un bloque metálico limpio, en hielo. Se hizo un corte parasagital a través del cerebro completo, alrededor de 4 mm lateral con respecto a la línea media. Se descartaron las piezas de córtex laterales. Se hizo un corte sagital medio a través de la longitud completa del cerebro. El trozo de cerebro correspondiente a cada hemisferio se situó después sobre la superficie de corte lateral respectiva, de tal forma que la superficie sagital media sea la superior. Se llevó a cabo un corte individual en paralelo a y aproximadamente 1 mm dorsal con respecto a, el cuerpo calloso para retirar una pieza de córtex, que se congeló en hielo seco para almacenamiento a -80 °C. La médula espinal se recogió por extrusión hidráulica con PBS. Una aguja de calibre 18 se insertó en la columna vertebral cerca de la cresta ilíaca y el tampón se inyectó en la columna vertebral con la extrusión resultante de la médula espinal, intacta. La médula espinal lumbar (aproximadamente 1 - 1,5 cm de longitud) se diseccionó rápidamente y se congeló en hielo seco antes de almacenamiento a -80 °C.

Las piezas de tejido congeladas se pesaron y se mantuvieron en hielo seco antes de la homogeneización. El tejido de la médula espinal se homogeneizó en tampón de ensayo (0,154 ml por 100 mg de tejido congelado) con un homogeneizador de Polytron (modelo: PT 2100; ajuste 19 durante 10 segundos). Los homogenizados en bruto se prepararon inmediatamente antes de la iniciación del ensayo de unión *ex vivo*.

Ensayos de unión a radioligando

Los ensayos de unión a radioligando se llevaron a cabo en placas de ensayo de polipropileno de 96 pocillos en un volumen de ensayo total de 200 µl conteniendo -25 µg de proteína de membrana. En todos los casos el tampón de ensayo final fue Tris-HCl 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, BSA al 0,025 %, ácido ascórbico 100 µM, pH 7,4.

- 25 La unión total y no específica se determinó a una concentración individual de radioligando (en paréntesis): [³H]-citalopram (3 nM) y [³H]-nisoxetina (5 nM) en SERT y NET, respectivamente. Se determinó la unión inespecífica para [³H]-citalopram y para [³H]-nisoxetina en presencia de duloxetina 1 mM o desipramina 1 mM, respectivamente. El ensayo de unión *ex vivo* se inició por la adición de homogenizados corticales o de médula espinal en 6 puntos temporales para generar una evolución temporal con tiempos de incubación de 0,4, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5 y 3 minutos para SERT o con tiempos de incubación de 0,25, 0,5, 1,25, 1,75 y 2,25 minutos para NET. Las reacciones se finalizaron por filtración rápida sobre placas de filtro de fibra de vidrio GF/B de 96 pocillos (Packard Bioscience Co., Meriden, CT) pre-empapadas en polietilénimina al 0,3 %. Las placas de filtro se lavaron seis veces con tampón de lavado (Tris-HCl 50 mM enfriado en hielo, NaCl al 0,9 %, a 4 °C) para eliminar la radiactividad no unida. Las placas se secaron, se añadieron 35 - 45 µl de fluido de centelleo líquido Microscint-20 (Packard Bioscience Co., Meriden, CT) a cada pocillo y las placas se contaron en un contador de centelleo líquido Packard Topcount (Packard Bioscience Co., Meriden, CT).

Análisis de los datos

- La unión específica se calculó usando la unión total (en ausencia de compuesto de prueba) y la unión inespecífica (determinada como se describe anteriormente) a partir de la misma placa como sigue: unión específica = valor - unión inespecífica. Se analizaron después los datos por análisis de regresión lineal con el paquete de software Prism de GraphPad (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Las velocidades iniciales de asociación de [³H]-citalopram o de [³H]-nisoxetina, iguales a la pendiente de la línea recta, se determinaron por puntos de datos de ajuste, unión específica (cpm) frente al tiempo (minutos). El promedio de las velocidades iniciales de asociación con [³H]-citalopram o de asociación con [³H]-nisoxetina se calculó a partir de animales dosificados con vehículo. La ocupación de transportador de NET o SERT en % para animales dosificados con compuesto de prueba se computó usando la siguiente ecuación: % de ocupación de transportadores = 100 x (1 - [(asociación a velocidad inicial para animales dosificados con compuesto)/(velocidades iniciales promedio de asociación para animales dosificados con vehículo)]). Las ocupaciones en médula espinal después de administración IP de compuesto **1** se comunican a continuación en la tabla 4.

Tabla 4: ocupación de transportadores de SERT y NET *ex vivo* por compuesto **1**

Dosis de compuesto 1 (mg/kg IP)	% de ocupación de SERT en rata	% de ocupación de NET en rata
3	23 ± 14	77 ± 15
10	46 ± 20	81 ± 6
* ± error estándar		

- 50 Las ocupaciones en córtex después de administración IP de duloxetina se comunican más adelante en la tabla 5. La ocupación para una dosis de 5 mg/kg se espera que sea aproximadamente el promedio de los valores de 3 mg/kg y de

10 mg/kg. En otros estudios, se han observado valores comparables para ocupaciones de médula espinal y de córtex.

Tabla 5: ocupación de transportadores de SERT y NET *ex vivo* por duloxetina

Dosis de duloxetina (mg/kg IP)	% de ocupación de SERT en rata	% de ocupación de NET en rata
3	86 ± 3	52 ± 5
10	96 ± 5	73 ± 5
* ± error estándar		

Las ocupaciones en córtex después de administración IP de atomoxetina se comunican a continuación en la tabla 6.

Table 6: ocupación de transportadores de SERT y NET *ex vivo* por atomoxetina

Dosis de atomoxetina (mg/kg IP)	% de ocupación de SERT en rata	% de ocupación de NET en rata
3	39 ± 9	67 ± 10
10	64 ± 5	84 ± 3

± error estándar

5

Ensayo 3

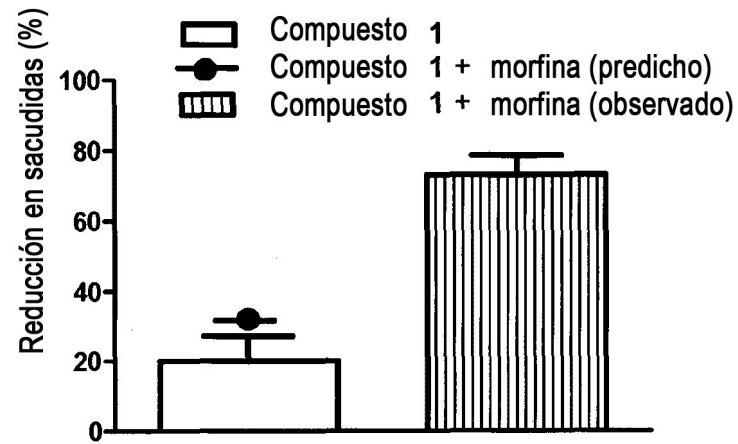
Estudios farmacocinéticos

Las concentraciones en plasma en ratas de SNRI administrados solos o en combinación con un agonista opioide se midieron para evaluar el potencial para interacción fármaco-fármaco.

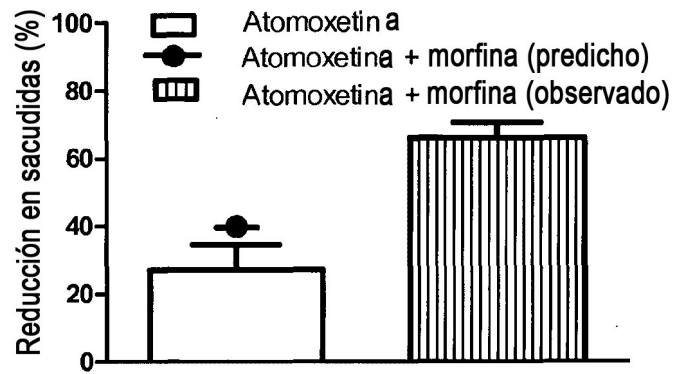
- 10 Se administraron compuesto **1** (3 mg/kg), duloxetina (10 mg/kg), o atomoxetina (10 mg/kg) IP en combinación con morfina (3 mg/kg, SC) o con vehículo (SC). Las concentraciones de plasma de SNRI fueron equivalentes en ratas que recibieron compuesto **1**, atomoxetina, o duloxetina solos o en combinación con morfina. Se administró también compuesto **1** (10 mg/kg, IP) en combinación con oxicodona (3 mg/kg, SC). Las concentraciones en plasma de ambos agentes fueron equivalentes en ratas que recibieron compuesto **1** u oxicodona sola, o la combinación. Estos datos
- 15 sugieren que la evidencia de eficacia analgésica potenciada en el ensayo de formalina es improbable que sea una función de un incremento en exposición de plasma a agonista opioide o de SNRI tras coadministración, es decir el efecto farmacológico observado no puede atribuirse a interacciones fármaco-fármaco.

REIVINDICACIONES

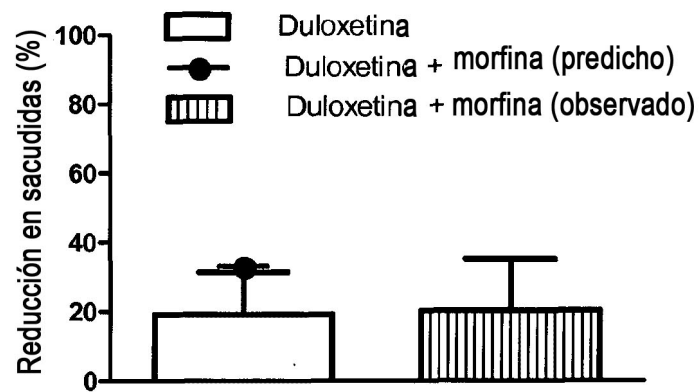
1. Un agente inhibidor de recaptación de serotonina y norepinefrina que es 4-[2-(2,4,6-trifluoro-fenoximetil)-fenil]-piperidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en combinación con un agente agonista opioide para el tratamiento de una afección de dolor en un mamífero,
5 **caracterizado porque** dicho agente inhibidor de recaptación de serotonina y norepinefrina es para su uso a una dosificación desde 2 hasta 50 mg día, en base a un ser humano de 70 kg.
2. El agente inhibidor para uso de la reivindicación 1 en el que el agente inhibidor es clorhidrato de 4-[2-(2,4,6-trifluoro-fenoximetil)-fenil]-piperidina.
3. El agente inhibidor para uso de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2 en el que la afección de dolor es dolor
10 crónico.
4. El agente inhibidor para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que el mamífero es un ser humano.
5. El agente inhibidor para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que el agente agonista opioide es morfina.
6. El agente inhibidor para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que el agente agonista opioide
15 es oxycodona.
7. El agente inhibidor para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que el agente inhibidor y el agente agonista opioide son administrados por vías diferentes de administración.



(a)

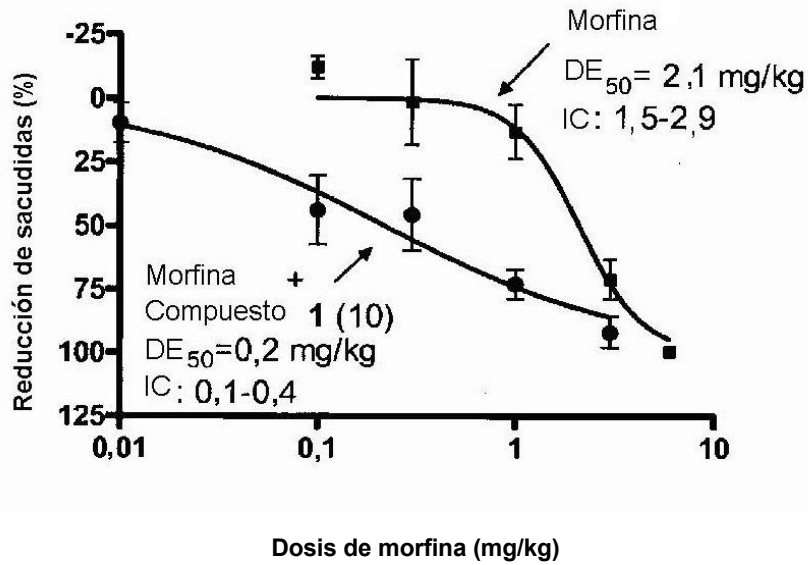


(b)

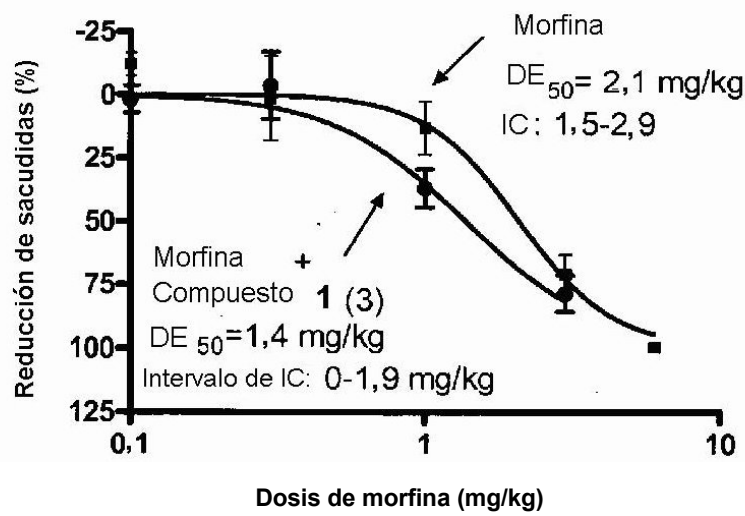


(c)

Figura 1

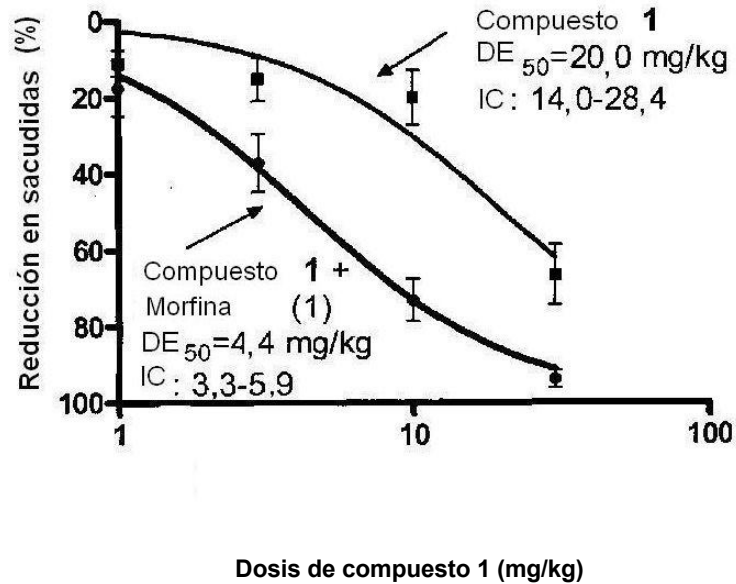


(a)

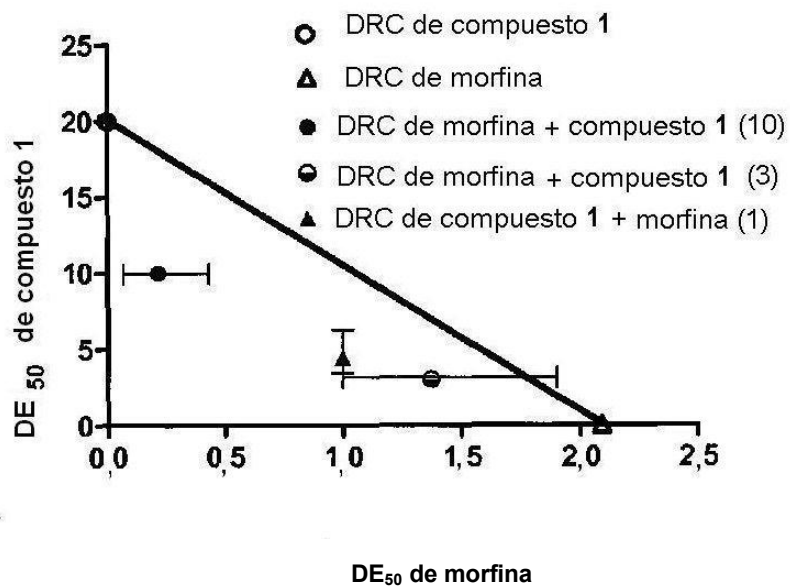


(b)

Figura 2

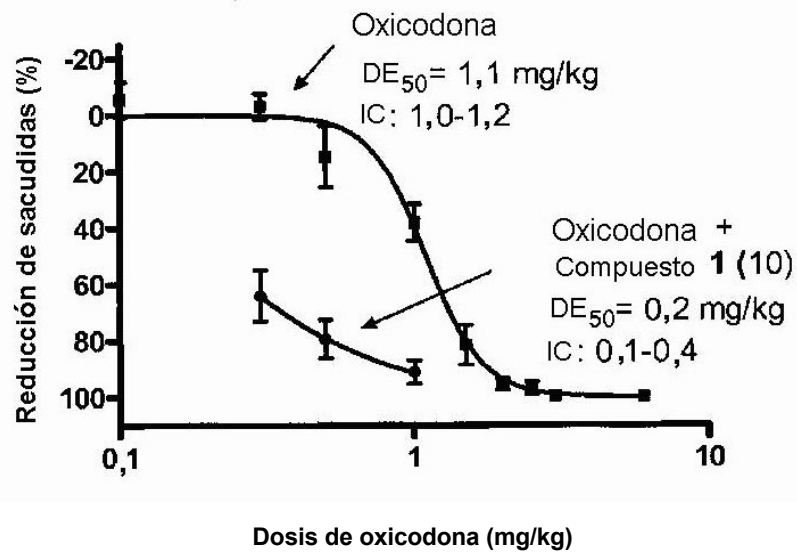


(c)

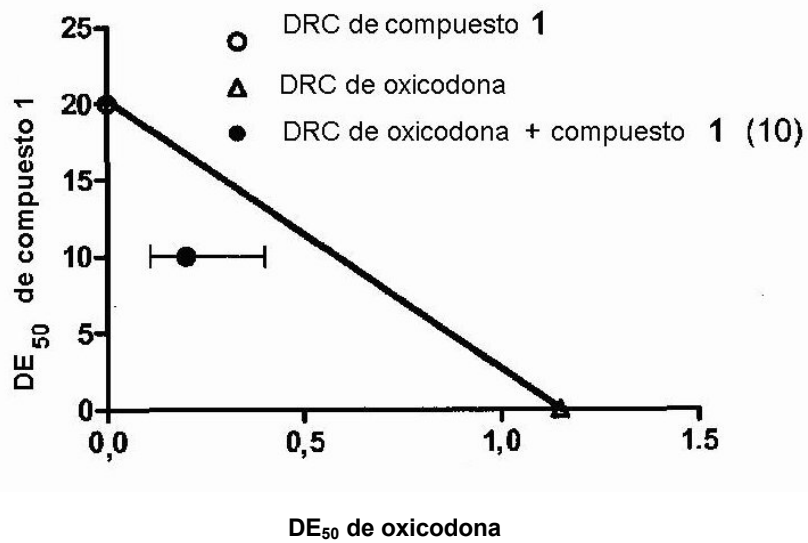


(d)

Figura 2 (continuación)



(a)



(b)

Figura 3

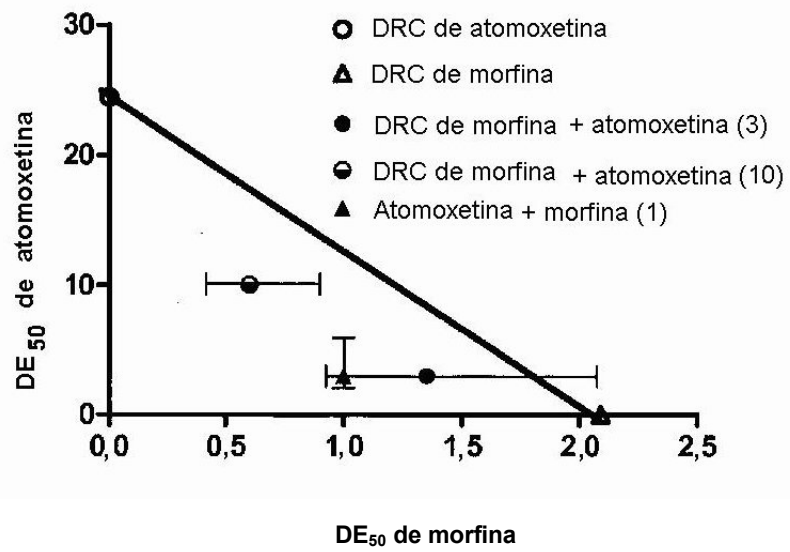


Figura 4

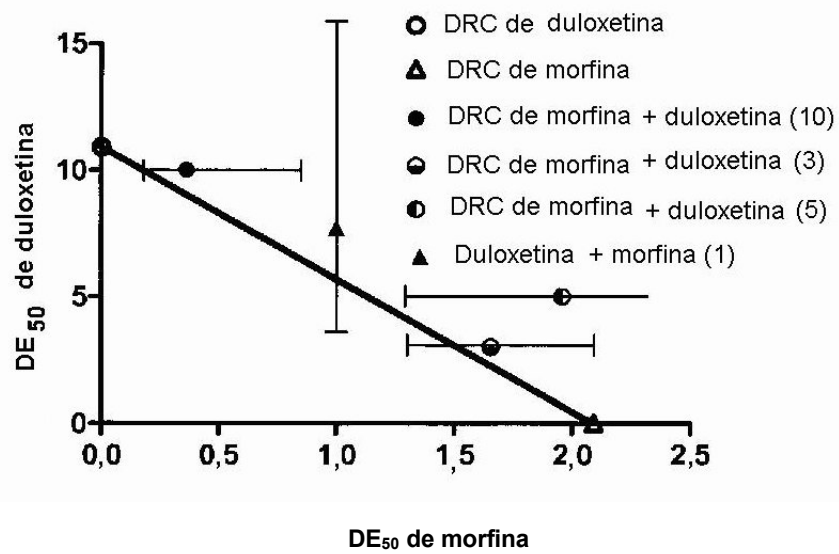


Figura 5