(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 560 676**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2011** **E 11730199 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.10.2015** **EP 2582366**

(54) Título: **Combinación farmacéutica para el tratamiento del dolor**

(30) Prioridad:

15.06.2010 EP 10006202

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.02.2016

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

SCHIENE, KLAUS y
BLOMS-FUNKE, PETRA

(74) Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 560 676 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 para el tratamiento del dolor

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 antagonista de NMDA, a una formulación farmacéutica y a una forma de dosificación que comprende dicha combinación, así como a un método para tratar el dolor, por ejemplo dolor inflamatorio o neuropático, administrándose los componentes (a) y (b) de forma simultánea o secuencial a un mamífero, pudiendo administrarse el componente (a) antes o después que el componente (b), y administrándose los componentes (a) y (b) al mamífero por la misma vía de administración o por vías de administración diferentes.

El tratamiento de estados de dolor crónico y agudo es sumamente importante en medicina. Actualmente existe una demanda mundial de tratamientos contra el dolor adicionales no basados exclusivamente en opioides, pero altamente eficaces. La necesidad urgente de medidas para lograr un tratamiento orientado al paciente y decisivo de estados de dolor, significando esto un tratamiento del dolor con éxito 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 de los trabajos de investigación fundamental sobre la nocicepcion.

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, son analgésicamente efectivos, a veces se producen efectos secundarios. En ocasiones, ciertas combinaciones de sustancias que comprenden dos fármacos diferentes muestran efectos terapéuticos superaditivos después de su administración. El efecto superaditivo permite reducir la dosis global y, en consecuencia, el riesgo de efectos secundarios no deseados. En los documentos WO2007/128412, WO2007/128413 y WO2010/025931 se describen ejemplos de combinaciones que comprenden 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol.

La WO2003053427 describe el uso de (+)-(1S,2S)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol para preparar un agente antiemético. El documento DE 44 26 245 se refiere a compuestos 1-fenil-3-dimetilaminopropano, a un método para prepararlos y al uso de estas sustancias como ingredientes farmacéuticamente

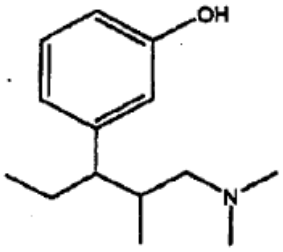
activos. El documento WO 2009094563 da a conocer una forma cristalina de un profármaco de ácido (3S)-aminometil-5-hexanoico.

Por consiguiente, un objetivo de la presente invención era descubrir nuevas combinaciones con mejores propiedades. Otro objetivo de la presente invención era descubrir otras combinaciones adecuadas para el tratamiento del dolor y que preferentemente tuvieran menos efectos secundarios no deseados en comparación con sus componentes individuales cuando se administran en dosis eficaces.

Se ha descubierto que una combinación que comprende (a) al menos un compuesto 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol y (b) al menos un antagonista de NMDA seleccionado de entre el grupo consistente en (R,S)-ketamina, (S)-ketamina y memantina demuestra un efecto analgésico. Cuando estos componentes están presentes en la composición en una proporción en peso tal que se observa un efecto terapéutico superaditivo o sinérgico al ser administrados a los pacientes, la dosis total administrada se puede reducir, con lo que se producirán menos efectos secundarios no deseados.

Así, 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 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 antagonista de NMDA seleccionado de entre el grupo consistente en (R,S)-ketamina, (S)-ketamina y memantina.

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.

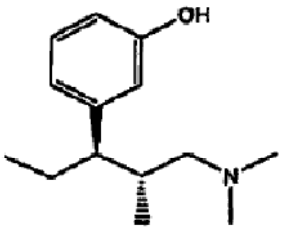
En otra realización de la combinación de la invención, el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre

(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 más, la combinación de la invención comprende

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

b) al menos un antagonista de NMDA seleccionado de entre el grupo consistente en (R,S)-ketamina, (S)-ketamina y memantina.

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 8.248.737 B1.

La definición del componente (a) tal como se utiliza aquí incluye 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, derivados del mismo 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 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.

Si el componente (a) está presente en forma de una mezcla de enantiómeros, dicha mezcla puede contener los enantiómeros en forma racémica o no racémica. Una forma no racémica podría contener los enantiómeros por ejemplo en una relación 60 ± 5:40 ± 5, 70 ± 5:30 ± 5, 80 ± 5:20 ± 5 o 90 ± 5:10 ± 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 de 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol en una sal de adición 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 dietiléter, diisopropiléter, acetatos de alquilo, acetona y/o 2-butanona. Además, el trimetilclorosilano en solución acuosa también es adecuado para la preparación de clorhidratos.

El receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) forma parte de un sistema receptor-neurotransmisor glutamatérgico, denominado complejo de receptor de NMDA/canal de iones. Incluye diferentes sitios de unión localizados dentro y fuera del canal de iones. Un antagonista de receptor de NMDA o simplemente antagonista de NMDA es una sustancia que interactúa con uno de estos sitios de unión y ejerce propiedades al menos parcialmente inhibidoras relacionadas con dicho sitio de unión.

Los antagonistas de NMDA son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen en particular, de forma no exclusiva, ácidos fosfónicos con contenido en

N, como norvalina (AP5), D-norvalina (D-AP5), ácido 4-(3-fosfonopropil)piperazin-2-carboxílico (CPP), ácido D-(E)-4-(3-fosfonoprop-2-enil)piperazin-2-carboxílico (D-CPPene), ácido cis-4-(fosfonometil)-2-piperidincarboxílico (Selfotel, CGS 19755), SDZ-220581, PD-134705, LY-274614 y WAY-126090; ácidos quinolínicos, como ácido quinurénico, ácido 7-cloroquinurénico, ácido 7-cloro-tioquinurénico y ácido 5,7- dicloroquinurénico, profármacos de los mismos, como 4-cloroquinurenina y 3-hidroxiquinurenina; 4-aminotetrahidroquinolin-carboxilatos, como L-689,560; 4-hidroxiquinolin-2(1H)-onas, como L-701,324; quinoxalinadionas, como licostinel (ACEA-1021) y CGP-68,730A; derivados de 4,6-dicloro-indol-2-carboxilato, como MDL-105,519, gavestinel (GV-150,526) y GV-196,771A; compuestos tricíclicos, como ZD-9,379 y MRZ-2/576, (+)-HA-966, derivados de morfinano, como dextrometorfano y dextrofano; benzomorfanos, como BIII-277CL; otros opioides, como dextropropoxifeno, cetobemidona, dextrometadona y D-morfina; amino-adamantanos, como amantadina y memantina; amino-alquil-ciclohexanos, como MRZ-2/579; ifenprodil y compuestos de tipo ifenprodil, como eliprodil y PD-196.860: iminopirimidinas; u otros antagonistas de NMDA como nitroprusiato, D-cictoserina, ácido 1-aminociclopropanoico, dizocilpina (MK 801) y sus análogos, fenciclidina (PCP), cetamina ((R,S)-2-(2-clorofenil)-2-(metilamino)ciclohexan-1-ona), (R)-ketamina, (3)-kelamina, remacemida y su desglicinil-metabolito FPL-12,495, AR-R-15,896, metadona, sulfazocina, AN19/AVex-144, AN2/AVex-73, besonprodil, CGx-1007, EAB-318, felbamato y NPS-1407. Por ejemplo, en "Analgesics. Editado por H. Buschmann. T. Christoph, E. Friderichs, C. Maul, B. Sundermann, 2002, Editorial Wiley-VCH GmbH& Co. KGaA, Weinheim, Alemania, en particular páginas 389-428, se describen antagonistas de NMDA.

Es conocido que algunos antagonistas de NMDA, como la ketamina y la memantina, son útiles en el tratamiento del dolor neuropático. En una realización de la presente invención, se utilizan como componente (b) uno o más de estos antagonistas de NMDA.

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

En otra realización de la combinación de la invención, el antagonista de NMDA de acuerdo con el componente (b) es memantina o una sal de adición de ácido de la misma, como la sal de adición clorhidrato.

En otra realización más de la combinación de la invención, el antagonista de NMDA de acuerdo con el componente (b) es ketamina o una sal de adición de ácido de la misma, como la sal de adición clorhidrato.

En otra realización de la combinación de la invención, el antagonista de NMDA de acuerdo con el componente (b) es (R,S)-ketamina o una sal de adición de ácido de la misma, como la sal de adición clorhidrato.

En otra realización de la combinación de la invención, el antagonista de NMDA de acuerdo con el componente (b) es (S)-ketamina o una sal de adición de ácido de la misma, como la sal de adición clorhidrato.

Otra 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) memantina o sal de adición de ácido de la misma, como la sal de adición clorhidrato.

Otra 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) ketamina o sal de adición de ácido de la misma, como la sal de adición clorhidrato.

Otra 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) (R,S)-ketamina o sal de adición de ácido de la misma, como la sal de adición clorhidrato.

Otra realización específica de la presente invención es una combinación que comprende (a) (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-meti-propil)-fenol o una sal de adición de ácido del mismo, como la sal de adición clorhidrato, y (b) (S)-ketamina o sal de adición de ácido de la misma, como la sal de adición clorhidrato.

Algunos antagonistas de NMDA 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 sola sal.

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 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.

La memantina se puede administrar preferentemente a un paciente en una dosis diaria de 1 a 20 mg.

La ketaminaracémica preferentemente se puede administrar a un paciente en una dosis diaria de 0,1 a 10 mg/kg, el enantiómero S de ketamina preferentemente se puede administrar a un paciente en una dosis diaria de 1 a 10 mg/kg.

El compuesto (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol preferentemente se puede administrar a un paciente 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) puede ser inferior a la dosis diaria máxima respectiva, por ejemplo 75 ± 15% en peso, 75 ± 10% en peso, 75 ± 5% en peso, 50 ± 15% en peso, 50 ± 10% en peso, 50 ± 5% en peso, 25 ± 15% en peso, 25 ± 10% en peso y 25 ± 5% en peso para cada uno de los componentes.

En otra realización de la presente invención, la combinación de la invención 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 ejercerá un efecto supraaditivo o sinérgico al ser administrada a un paciente. Las relaciones en peso adecuadas se pueden determinar mediante métodos bien conocidos por el experto 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 6 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 entre sí, en cada caso por la misma vía de administración o vías de administración diferentes.

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

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 excipientes.

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 excipientes.

En una realización, la forma de dosificación farmacéutica de la invención es adecuada para ser administrada vía oral, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, 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 la cantidada 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 para infecciones de la piel, las membranas mucosas o los ojos.

Agentes auxiliares adecuados en el contexto de esta invención son en particular cualquier sustancia conocida por el experto 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, 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, lauril sulfato de sodio, aceites comestibles, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de soja, lecitina, lactato de sodio, polioxietilen y polipropilenésteres de ácidos grasos, sorbitanésteres 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, 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 vía oral son adecuadas, por ejemplo, las formulaciones farmacéuticas (formas de dosificación) en forma de pastillas, pastillas 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 también pueden estar provistas de un revestimiento entérico.

Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para la administración 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 administración vía rectal. Las formulaciones en un depósito, en forma disuelta, por

ejemplo en un parche, opcionalmente con adición de agentes que promueven 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 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 retraso, por 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 al día 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 materiales, medios, dispositivos y procesos bien conocidos en el estado anterior de la técnica de 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.

Con el fin de obtener una formulación farmacéutica sólida tal como una pastilla, por ejemplo, los componentes de la composición farmacéutica se pueden 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 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 con una liberación controlada.

Si uno de los componentes debe ser liberado antes que 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 una formulación de este tipo es un sistema de liberación por ósmosis para lograr una liberación retardada de un componente a través de 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) equipada(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™, el sistema OROS® Delayed Push-Pull™, el sistema OROS® Multi-Layer Push-Pull™, el sistema OROS® Push-Stick y también, en casos específicos, 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 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 del otro componente. Los ejemplos de una matriz adecuada 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 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 de sus aspectos, la presente invención se refiere a una combinación tal como se describe aquí para el tratamiento del dolor, seleccionándose el dolor preferentemente entre 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 el tratamiento del dolor, incluyendo dicho dolor preferentemente, 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 al uso de una combinación de la invención tal como se describe aquí para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor, incluyendo dicho dolor preferentemente, pero no de forma exclusiva, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral, dolor por migraña y dolor por cáncer.

La presente invención también se refiere a un kit que comprende una combinación o formas de dosificación que comprenden una combinación o componentes individuales de la combinación.

Métodos farmacológicos:

Test de Randall-Selitto en rata

Las relaciones en peso de los componentes (a) y (b) que conducirán al efecto supraaditivo (efecto sinérgico) de la composición farmacéutica de la invención se pueden determinar mediante el test de Randall y Selitto, tal como se describe en Arch. Int. Pharmacodyn., 1957,111:409 a 419, que es un test de nocicepción mecánica que puede ser adaptado para evaluar la hiperansigesia mecánica en modelos de dolor inflamatorio o neuropático.

En una pata trasera de una rata se induce una inflamación aguda mediante una inyección intraplantar de 0,1 ml de una solución de carragenano (0,5% en agua

destilada). El umbral nociceptivo mecánico se mide 4 horas más tarde utilizando un algesímetro (Ugo Basile, Italia). El dispositivo genera una fuerza mecánica con un aumento lineal a lo largo del tiempo. La fuerza se aplica en la superficie dorsal de la pata trasera inflamada de la rata mediante un estilete cónico con punta redondeada (diámetro de punta: 2 mm). El umbral nociceptivo se define como la fuerza (en gramos) con la que la rata emite sonidos (fuerza de corte 260 g). El umbral nociceptivo mecánico se mide en diferentes momentos después de la administración del fármaco o vehículo. La actividad antinociceptiva y/o antihiperalgésica de la sustancia analizada se expresa como porcentaje del efecto máximo posible (% MPE). El tamaño del grupo es n = 12.

El análisis de los resultados con respecto a un efecto supraaditivo de la composición farmacéutica de la invención que comprende los componentes (a) y (b) se lleva a cabo mediante una comparación estadística del valor ED_{60} aditivo teórico con el valor ED_{50} determinado experimentalmente de una, así llamada, combinación de razón fija (análisis isobológrafico de acuerdo con Tallarida RJ, Porreca F, y Cowan A. Statistical analysis of drug-drug and site-siteinteractions with isobolograms. LifeSci 1989; 45: 947 - 961).

Los estudios de interacción aquí mostrados se llevaron a cabo utilizando dosis equiefectivas de los dos componentes, calculadas a partir de la relación de los valores ED_{50} respectivos de los componentes si se administran solos.

La vía de administración fue la vía intravenosa (i.v.) en el caso del clorhidrato de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol (designado en adelante clorhidrato de tapentadol) y la vía intraperitoneal (i.p.) en el caso de la ketamina (clorhidrato de (R,D)-ketamina) y memantina (clorhidrato de memantina). Cuando se administró solo clorhidrato de tapentadol, el efecto máximo se alcanzó 15 minutos después de la administración (momento de la primera medición) y se calculó un valor ED_{50} de 1,75 (1,69 - 1,81) mg/kg i.v. El clorhidrato de ketamina indujo un efecto analgésico dependiente de la dosis con un valor ED_{50} de 20,2 (19,0 - 21,3) mg/kg i. p., respectivamente, alcanzando el efecto máximo 15 minutos después de la administración. De acuerdo con los momentos respectivos del efecto máximo, el clorhidrato de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol se administró 15 minutos y el clorhidrato de ketamina 15 minutos antes del momento de la medición de los experimentos de interacción (los dos componentes se administraron simultáneamente). El clorhidrato de memantina indujo un efecto analgésico dependiente de la dosis con un valor ED_{50} de 19,1 (17,0 - 22,0) mg/kg i. p., respectivamente, alcanzando el efecto máximo 15

minutos después de la administración. De acuerdo con los momentos respectivos del efecto máximo, el clorhidrato de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol se administró 15 minutos y el clorhidrato de memantina 15 minutos antes del momento de la medición de los experimentos de interacción (los dos componentes se administraron simultáneamente).

Por consiguiente, el momento del cálculo ED_{50} de las dos combinaciones correspondía al momento del efecto máximo del compuesto respectivo. Los análisis isobológráficos revelaron que los valores ED_{50} experimentales de las combinaciones eran significativamente más bajos que los valores ED_{50} teóricos respectivos. Por consiguiente, los estudios de combinación demostraron una interacción sinérgica significativa del clorhidrato de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol con los antagonistas de NMDA, clorhidrato de ketamina y clorhidrato de memantina.

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

Valores ED_{50} experimentales de clorhidrato de tapentadol (A) y clorhidrato de ketamina o A y clorhidrato de memantina, respectivamente, y análisis isobológráficos de la interacción entre A y estos antagonistas de NMDA:

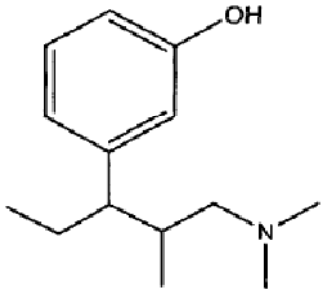
Sustancia / ED_{50} [mg/kg]	Clorhidrato de tapentadol (A)	Clorhidrato de ketamina	Clorhidrato de memantina	ED_{50} teórico de la combinación	ED_{50} experimental de la combinación	Interacción
Clorhidrato de tapentadol (A)+clorhidrato de ketamina	1,75 (1,69-1,81)	20,1 (19,0-21,3)	-	11,0 (10,6-11,3)	9,2 (8,6-9,7)	supraaditivo ($p < 0,001$)
Clorhidrato de tapentadol (A)+clorhidrato de memantina	1,75 (1,69-1,81)	-	19,1 (17,0-22,0)	10,4 (9,7-11,1)	9,6 (9,0-10,2)	supraaditivo ($p < 0,05$)
p: Nivel de significación estadística						

La relación de dosis entre A y el clorhidrato de ketamina se puede calcular en 1:11,5 y la relación de dosis entre A y el clorhidrato de memantina se puede calcular en 1:10,9.

Reivindicaciones

1. Combinación que comprende como componente(s):

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



(I)

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

b) al menos un antagonista de NMDA seleccionado entre el grupo consistente en (R,S)-ketamina o una sal de adición de ácido de la misma como la sal de adición clorhidrato, (S)-ketamina o una sal de adición de ácido de la misma como la sal de adición clorhidrato, y memantina o una sal de adición de ácido de la misma como la sal de adición clorhidrato.

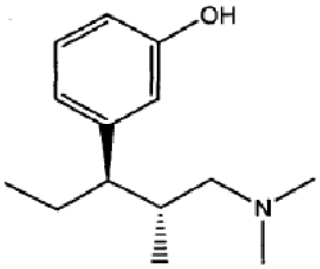
2. Combinación según la reivindicación 1, caracterizada porque el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre

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

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, y
(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')

o una sal de adición de ácido del mismo, siendo preferente la sal de adición de ácido clorhidrato.

5. Composición farmacéutica que comprende una combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y opcionalmente uno o más agentes auxiliares.

6. Forma de dosificación que comprende una combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y opcionalmente uno o más agentes auxiliares.

7. Forma de dosificación según la reivindicación 6, caracterizada porque es adecuada para ser administrada vía oral, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intradérmica, transdérmica, intratecal, intramuscular, intranasal, transmucosal, subcutánea o rectal.

8. Forma de dosificación según la reivindicación 6 o 7, caracterizada porque uno o los dos componentes (a) y (b) están presentes en una forma de liberación controlada.

9. Combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para su uso en el tratamiento del dolor.

10. Combinación según la reivindicación 9, seleccionándose el dolor entre dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral, dolor por migraña y dolor por cáncer.

11. Combinación según la reivindicación 9, siendo el dolor dolor inflamatorio.

12. Utilización de la combinación según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11 para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor en un mamífero, que consiste en administrar al mamífero una cantidad efectiva de la combinación de según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

13. Utilización según la reivindicación 12, caracterizada porque el componente (a) y el componente (b) de la combinación se administran al mamífero de forma simultánea o secuencial, pudiendo administrarse el componente (a) antes o después que el componente (b), y administrándose los componentes (a) y (b) al mamífero por la misma vía de administración o por vías de administración diferentes.

14. Utilización según la reivindicación 12 o 13, caracterizada porque el dolor se selecciona entre dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral, dolor por migraña y dolor por cáncer.

15. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, caracterizada porqueel dolor es dolor inflamatorio.