

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 573 474**

51 Int. Cl.:

A61K 31/395 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.12.2010 E 10193486 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.03.2016 EP 2335699**

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

30 Prioridad:

03.12.2009 FR 0958610

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

08.06.2016

73 Titular/es:

**BIOCODEX (100.0%)
7, avenue Gallieni
94250 Gentilly, FR**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 573 474 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

Composición sinérgica de compuestos analgésicos

Campo de la invención

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

Antecedentes de la invención

En el ámbito farmacéutico, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) actúan inhibiendo una enzima, la ciclooxigenasa (COX), y por lo tanto la producción de prostaglandinas que deriva de su actividad.

10 La COX existe en el hombre en 2 isoformas principales que están implicadas en procesos diferentes. La ciclooxigenasa de tipo 1 (COX-1) interviene principalmente en el proceso fisiológico de protección gástrica mientras que la ciclooxigenasa de tipo 2 (COX-2) está principalmente implicada en el proceso inflamatorio.

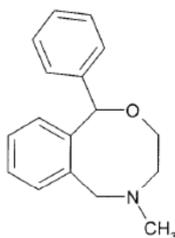
De forma general, los AINS convencionales, no selectivos, inhiben a la vez la COX-1 y la COX-2. En consecuencia, su utilización está asociada a efectos secundarios indeseables, es decir, principalmente, lesiones gastrointestinales, que derivan directamente de la inhibición de la COX-1.

15 Esto ha llevado al desarrollo de inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa de tipo 2 (COX-2), que comprenden la clase medicamentosa (o terapéutica) de las COXIBs, para las cuales los efectos gastrointestinales se reducen significativamente con respecto a los AINS no selectivos (Moore *et al.* (2006) *BMC Musculoskeletal Disorders* 7:79-91). Las principales indicaciones de las COXIBs se refieren a los dolores articulares. Se pueden citar así, a modo de ejemplo, el celecoxib (Celebrex®), el parecoxib (Dynastat®), el valdecoxib (Bextra®), el rofecoxib (Vioxx®), el etoricoxib (Arcoxia®), o incluso el lumiracoxib (Prexige®).

20 Sin embargo, uno de los efectos secundarios principales de las COXIBs es la aparición de trastornos cardiovasculares (véase por ejemplo Caldwell *et al.* (2006) *J. R. Soc. Med.* 99: 132-140). Por ello, actualmente, el valdecoxib y el rofecoxib han sido retirados del mercado y algunos países han rehusado autorizar la comercialización del parecoxib. Además, el lumiracoxib también ha encontrado rechazos para la comercialización debido a los daños hepáticos que provocaría.

25 Sería importante por lo tanto poder beneficiarse de ventajas terapéuticas que presentan los COXIBs limitando a la vez sus efectos secundarios.

30 El nefopam es el principio activo del Acupan®. Se trata de un antálgico central no opioide, de la familia de las benzoxazocinas (Klohs *et al.* (1972) *Arzneimittelforschung* 22: 132-3). Entre sus ventajas figura principalmente la ausencia de efectos depresores respiratorios. Su modo de acción es todavía poco conocido pero parece tratarse de una inhibición de la recaptura de monoaminas, lo que le distingue del paracetamol y de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Actualmente, el nefopam se utiliza principalmente para el tratamiento del dolor postoperatorio. En Francia, se encuentra administrado de esta forma en aproximadamente el 20% de los pacientes que han sido sometidos a una intervención quirúrgica (Fletcher *et al.* (2008) *Pain* 137: 441-51).



35

Nefopam

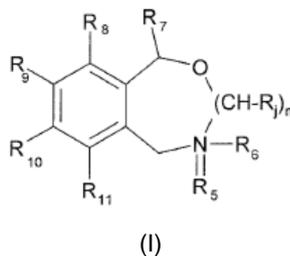
Resumen de la invención

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

40 Este efecto analgésico sinérgico es particularmente ventajoso porque permite beneficiarse de una analgesia satisfactoria, sin trastorno gastrointestinal previsible y, debido a la disminución de la dosis de COXIB que se debe administrar para una misma eficacia analgésica, se prevé una reducción del riesgo cardiovascular.

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

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



en la que:

- 5
- R₅ representa O o ningún grupo;
 - R₆ representa H o un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;
 - n representa un número entero de 2 a 4;
 - j representa un número entero que varía de 1 a n;
- 10
- R_j, idéntico o diferente para cada átomo de carbono sustituido, representa H o un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;
- 15
- R₇ representa un grupo fenilo eventualmente sustituido con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, elegidos entre la lista que comprende o que consiste en H, un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo trifluorometilo, o un átomo halógeno, preferentemente I, Br, Cl o F;
 - R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ idénticos o diferentes, representan H, un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo trifluorometilo, o un átomo halógeno, preferentemente I, Br, Cl o F;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto; y

20 b) al menos un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa de tipo 2 (COX-2) representado por la fórmula (V) siguiente o una sal farmacéuticamente aceptable de este inhibidor;

eventualmente asociados a uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables, principalmente para inducir una analgesia o para su utilización en la prevención o el tratamiento del dolor.

25 La presente invención se refiere también a un compuesto de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en combinación con un inhibidor selectivo de la COX-2 representado por la fórmula (V) siguiente, tal como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su utilización como medicamento, en particular para inducir una analgesia o para prevenir o tratar el dolor.

30 La presente invención se refiere también a la utilización de un compuesto de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente, de una sal farmacéuticamente aceptable de este, en combinación con un inhibidor selectivo de la COX-2 representado por la fórmula (V) siguiente, tal como se ha definido anteriormente, o de una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la preparación de un medicamento analgésico o destinado a la prevención o al tratamiento del dolor.

35 La presente invención se refiere también a un método de inducción de una analgesia o de prevención o de tratamiento del dolor en un individuo, en el que se administra al individuo una cantidad profilácticamente o terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente, o de una sal farmacéuticamente aceptable de este, y una cantidad profiláctica o terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor selectivo de la COX-2 representado por la fórmula (V) siguiente, tal como se ha definido anteriormente, o de una sal farmacéuticamente aceptable de este.

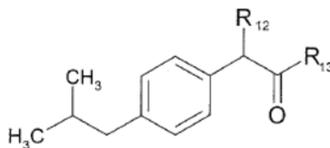
La presente invención se refiere también a productos que contienen:

- 40
- al menos un compuesto de fórmula general (I), tal como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y
 - al menos un inhibidor selectivo de la COX-2 representado por la fórmula (V) siguiente, tal como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como producto de combinación para una utilización conjunta o de forma separada para inducir una analgesia o para prevenir o tratar el dolor.
- 45

En un modo de realización preferido de la composición farmacéutica, de los compuestos, de la utilización, del método y de los productos definidos anteriormente, al menos un compuesto analgésico o antálgico adicional, diferente de los compuestos de fórmula general (I) y del inhibidor selectivo de la COX-2 representado por la fórmula (V) siguiente, tal como se ha definido anteriormente, o de sus sales farmacéuticamente aceptables, se añade en

combinación con los compuestos de fórmula general (I) y el inhibidor selectivo de la COX-2 tal como se han definido anteriormente.

5 Sin embargo, según la invención, ningún compuesto de la fórmula general (VI) siguiente, o sal farmacéuticamente aceptable de este, está comprendido en la composición farmacéutica o los productos, ni está en asociación ni en combinación con los compuestos de fórmula general (I) y el inhibidor selectivo de la COX-2 representado por la fórmula (V), tales como se han definido anteriormente:



(VI)

- 10
- R₁₂ representa H o un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;
 - R₁₃ representa un grupo OR₁₄ o NR₁₅R₁₆;
 - R₁₄ representa H, un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono; un grupo arilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, o un grupo aralquilo o alcarilo que contiene de 7 a 20 átomos de carbono;
 - R₁₅ y R₁₆ idénticos o diferentes representan H, OH, un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo arilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, o un grupo aralquilo o alcarilo que
- 15 contiene de 7 a 20 átomos de carbono.

Descripción de la figura 1

20 La figura 1 representa el isoblograma de la asociación nefopam-celecoxib en los ensayos de calambres inducidos por el ácido acético en ratones. El símbolo asterisco (*) indica que el punto representativo de la DE50 de la asociación nefopam-celecoxib medido experimentalmente está situado bajo la recta de aditividad de forma estadísticamente significativa.

Descripción detallada de la invención

Prevención o tratamiento del dolor

25 La expresión "tratar el dolor" significa reducir o eliminar un dolor o la sensibilidad a este dolor. La expresión "prevenir el dolor" significa que los compuestos de fórmula general (I) y el inhibidor selectivo de la COX-2, tal como se han definido anteriormente, o las sales farmacéuticamente aceptables de estos, se administran a un individuo antes de que este individuo perciba el dolor que se va a tratar.

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

La invención pretende la prevención o el tratamiento de cualquier dolor sea cual sea su origen.

30 Se prefiere, sin embargo, que el dolor prevenido o tratado según la invención sea un dolor agudo. La expresión "dolor agudo" es bien conocida por el experto en la técnica. Es opuesta al concepto de "dolor crónico". De forma general se considera que un dolor agudo es un dolor cuya duración es inferior a 3 meses.

35 Se prefiere también que el dolor prevenido o tratado según la invención, sea un dolor que forma parte de las indicaciones habituales de los compuestos de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables según la invención, principalmente del nefopam, o de los inhibidores selectivos de COX-2 representados por la fórmula (V) o de sus sales farmacéuticamente aceptables según la invención, principalmente del celecoxib.

40 Así, también preferentemente, el dolor prevenido o tratado según la invención es un dolor agudo postoperatorio, un dolor reumatológico, un dolor ligado con una dismenorrea, y/o un dolor ligado con una poliposis adenomatosa familiar. De forma particularmente preferida, el dolor prevenido o tratado según la invención es un dolor agudo postoperatorio y/o un dolor reumatológico.

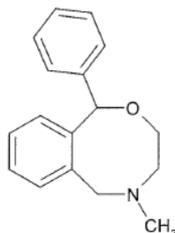
Se denomina "dolor agudo postoperatorio" a un dolor cuyo origen se encuentra en una intervención quirúrgica; en particular, una intervención quirúrgica durante la que se realiza una incisión, cuya cicatrización crea un dolor de tipo inflamatorio con una eventual participación hiperalgésica, durante una duración media de 5 a 7 días (Chauvin y Clergue (1998) *Ann. Fr. Réanim.* 17: 444).

45 El "dolor reumatológico" según la invención está preferentemente ligado a la artrosis, la osteoporosis, la artritis, principalmente infecciosa o inflamatoria, en particular la osteoartritis, a la gota, a una fibromialgia, a los reumatismos inflamatorios, como la poliartritis reumatoide, principalmente juvenil, o la espondilartrosis anquilosante.

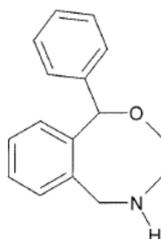
Preferiblemente, la intensidad del dolor prevenido o tratado según la invención es al menos moderada, más preferiblemente al menos severa (también denominada fuerte). Los conceptos de "dolor moderado" o de "dolor severo" son bien conocidos por el experto en la técnica. A modo de ejemplo, se considera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

Compuesto de fórmula general (I)

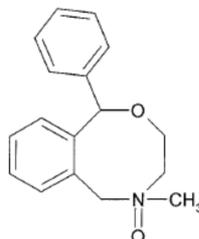
Preferentemente, el compuesto de fórmula general (I) definido anteriormente está representado por una de las siguientes fórmulas (II), (III) y (IV):



(II)



(III)



(IV)

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

De forma particularmente preferida, el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente está representado por la fórmula (II) anterior y corresponde al nefopam.

Tal como se entiende en la presente memoria, la fórmula general (I) definida anteriormente representa también los estereoisómeros y mezclas de estereoisómeros, principalmente la mezcla racémica, de los compuestos de fórmula (I).

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula general (I) definida anteriormente son evidentes para el experto en la técnica. En particular, se prefieren las sales de hidrocloreto de los compuestos de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente.

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

Inhibidor selectivo de la COX-2

Tal como se entiende en la presente memoria, un inhibidor selectivo de la COX-2 es tal que inhibe la COX-2 de forma más importante que la COX-1, midiéndose la inhibición de la COX-2 y de la COX-1 en las mismas condiciones. En particular, se considera que un inhibidor es selectivo de la COX-2 cuando el índice de selectividad

del inhibidor, es decir la relación $IC_{50_{COX-2}}/IC_{50_{COX-1}}$ del inhibidor, en particular medidos en sangre total, es inferior a 1, preferiblemente inferior a 0,5 y más preferentemente inferior a 0,2. La expresión " $IC_{50_{COX}}$ ", bien conocida por el experto en la técnica, designa la concentración de inhibidor que permite inhibir el 50% de la actividad máxima de la COX en cuestión.

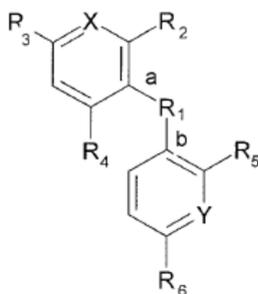
- 5 Preferentemente, la IC_{50} de los inhibidores selectivos de la COX-2 según la invención frente a la COX-2, en particular medido en la sangre total, es inferior a 5 μM , preferentemente inferior a 2 μM y más preferentemente inferior a 1 μM .

La determinación de la inhibición de la COX-1 y la COX-2, principalmente en la sangre total, puede ser fácilmente realizada por el experto en la técnica. En particular, la determinación de la inhibición de la COX-1 y la COX-2 en la sangre total se puede realizar tal como se ha indicado en Cryer & Feldman (1998) *Am. J. Med.* **104**: 413-421, principalmente las páginas 414 y 415, párrafos *COX-1 whole blood assay* y *COX-2 whole blood assay*.

También preferentemente, el inhibidor selectivo de la COX-2 según la invención pertenece a la clase medicamentosa (o terapéutica) de las COXIBs.

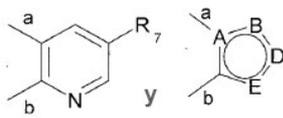
El inhibidor selectivo de la COX-2 según la invención se representa mediante la siguiente fórmula general (V):

15



(V)

en la que:

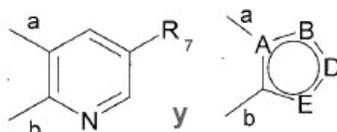


- 20
- R_1 se elige entre el grupo formado por
 - a y b permiten determinar la orientación de R_1 ;
 - R_2 representa H o un halógeno, preferentemente I, Br, Cl o F, y más preferentemente Cl;
 - R_3 representa H o $-SO_2R_8$ donde R_8 representa $-CH_3$, $-NH_2$ o $-NH-CO-CH_2-CH_3$;
 - R_4 representa H o un halógeno, preferentemente I, Br, Cl o F, y más preferentemente F;
 - R_5 representa H o CH_2-COOH ;
 - R_6 representa H o CH_3 ;
 - R_7 representa H o un halógeno, preferentemente I, Br, Cl o F, y más preferentemente Cl;
 - X e Y representan independientemente N o CH;
 - A representa N o C;
 - B representa N, CH_2 o C- CH_3 ;
 - D representa O o C- CF_3 ;
 - E representa N, CH o C=O.
- 25
- 30

De forma más preferida, el inhibidor selectivo de la COX-2 según la invención se representa por la fórmula general (V) definida anteriormente, siempre que sea diferente del diclofenac.

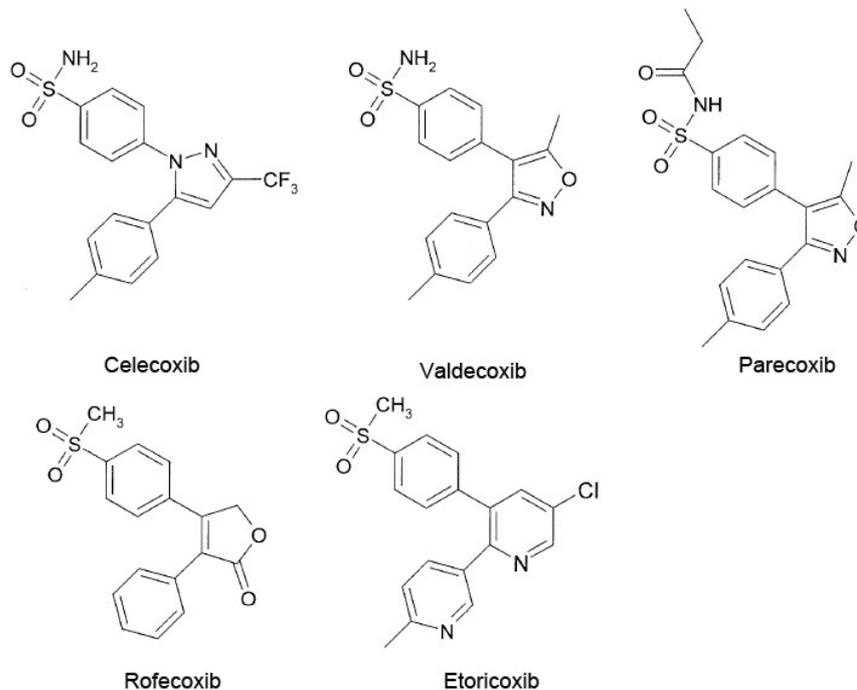
De forma todavía más preferida, el inhibidor selectivo de la COX-2 según la invención se representa por la fórmula general (V) definida anteriormente, en la que R_1 se elige entre el grupo formado por:

35



De forma particularmente preferida, el inhibidor selectivo de la COX-2 según la invención se elige entre el grupo formado por celecoxib, parecoxib, valdecoxib, rofecoxib, y etoricoxib; y de forma todavía más preferida el inhibidor selectivo de la COX-2 según la invención es el celecoxib.

Las fórmulas de los inhibidores selectivos de COX-2 preferidos según la invención se representan a continuación:



5

Administración

Tal como se entiende en la presente memoria, la expresión "en combinación" o "producto de combinación" significa que el compuesto de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y el inhibidor selectivo de la COX-2 representado por la fórmula (V), tal como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, pueden estar asociados en el seno de una misma composición farmacéutica, y por lo tanto ser administrados juntos, o bien ser administrados de forma separada, es decir por vías de administración distintas y/o por regímenes de administración distintos, siempre que cuando sean administrados de forma separada los periodos de actividad analgésica respectivos del compuesto de fórmula general (I) y del inhibidor de la COX-2 representado por la fórmula (V) se solapen en su totalidad o en parte, principalmente de forma que los compuestos puedan cooperar para ejercer un efecto analgésico sinérgico.

De este modo, cuando los compuestos se administran de forma separada, el compuesto de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente, o su sal farmacéuticamente aceptable, se administrará preferentemente en las 24 horas, más preferiblemente en las 2 horas, y todavía más preferiblemente en la hora, siguiente a la administración del inhibidor selectivo de la COX-2, representado por la fórmula (V), tal como se ha definido anteriormente, o de su sal farmacéuticamente aceptable, y su administración se continuará eventualmente en los días siguientes. Recíprocamente, el inhibidor selectivo de la COX-2 representado por la fórmula (V), tal como se ha definido anteriormente, o su sal farmacéuticamente aceptable se administrará preferentemente en las 24 horas, más preferiblemente en las 2 horas, y todavía más preferiblemente en la hora, siguiente a la administración del compuesto de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente o de su sal farmacéuticamente aceptable, y su administración se continuará eventualmente en los días siguientes. En otro modo de realización preferido de la invención, cuando los compuestos según la invención son administrados de forma separada, se administran esencialmente de forma simultánea.

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

Preferentemente, el inhibidor selectivo de la COX-2 representado por la fórmula (V), tal como se ha definido anteriormente, o su sal farmacéuticamente aceptable, se administra o se encuentra en una forma adecuada para una administración por vía oral, inyectable o local.

Preferentemente, cuando el compuesto de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente, o su sal farmacéuticamente aceptable, y el inhibidor específico de la COX-2, representado por la fórmula (V), tal como se ha

definido anteriormente, o su sal farmacéuticamente aceptable, están asociados en el seno de una misma composición farmacéutica, ésta se administra o se encuentra en una forma adecuada para una administración por vía oral, inyectable o local.

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

10 Preferentemente, el inhibidor selectivo de la COX-2, representado por la fórmula (V), o su sal farmacéuticamente aceptable, principalmente el celecoxib, se encuentra contenido en las composiciones farmacéuticas o en los productos definidos anteriormente, o se administra, en una dosis unitaria de 10 mg a 1.000 mg, más preferentemente en una dosis unitaria de 50 mg a 500 mg.

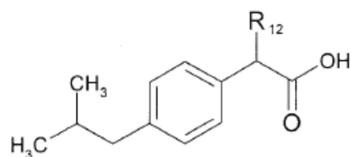
Compuesto analgésico o antálgico adicional

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

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

Compuesto de fórmula general (VI)

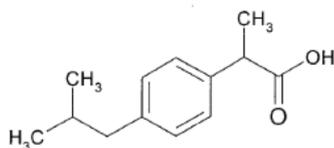
25 El compuesto de fórmula general (VI) definido anteriormente está representado preferentemente por la siguiente fórmula (VII):



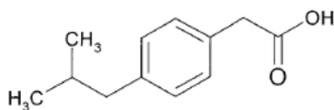
(VII)

en la que R₁₂ es tal como se ha definido anteriormente.

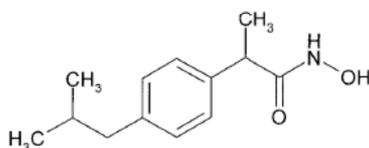
30 También preferentemente, el compuesto de fórmula general (VI) definido anteriormente está representado por las siguientes fórmulas (VIII), (IX) y (X):



(VIII)



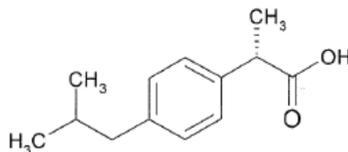
(IX)



(X)

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

De forma más preferida, el compuesto de fórmula general (VI) definida anteriormente está representado por la fórmula (VIII) anterior y de forma particularmente preferida por la siguiente fórmula (XI):



(XI)

La fórmula (XI) representa la forma S del ibuprofeno que lleva lo esencial de las propiedades analgésicas del ibuprofeno.

Tal como se entiende en la presente memoria, las fórmulas (VI), (VII), (VIII) y (X) definidas anteriormente representan también los estereoisómeros y mezclas de estereoisómeros, principalmente la mezcla racémica, de los compuestos de fórmulas (VI), (VII), (VIII) y (X).

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula general (VI) definida anteriormente son evidentes para el experto en la técnica. En particular, se prefieren las sales de lisina, principalmente de L-lisina, de los compuestos de fórmula general (V) tal como se ha definido anteriormente, tales como la sal de lisina del ibuprofeno o la sal monohidratada de L-lisina de la forma S del ibuprofeno.

Por otra parte, como será evidente para el experto en la técnica, es fácil sintetizar profármacos de los compuestos de fórmulas (VII), (VIII) y (IX) definidos anteriormente, es decir compuestos que se transforman rápidamente *in vivo* para dar los compuestos de fórmulas (VII), (VIII) y (IX) definidas anteriormente, por ejemplo por hidrólisis en la sangre. También, además de los profármacos de los compuestos de fórmulas (VII), (VIII) y (IX) definidos anteriormente que están representados por los compuestos de fórmula (VI) para los que R_{13} es diferente de OH, tal como el ibuproxam, se pretende aquí excluir la realización del conjunto de profármacos de los compuestos de fórmula (VI) definida anteriormente.

Ejemplo

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

A. Material y métodos

1. Animales

Se utilizan ratones machos CD1 (cría C. River) de peso comprendido entre 25 y 30 gramos después de una aclimatación de al menos 7 días en el animalario ($T = 22 \pm 2$; higrometría = $50 \pm 20\%$; alimentos SAFE "A04"; ciclo nictemeral: 12 h/12 h (luz: 7 h/19 h - oscuridad: 19 h/7 h)).

2. Protocolo

El día de la experimentación, los ratones no en ayunas son pesados, marcados y repartidos al azar en lotes de 10. La disolución de ácido acético (Sigma) se prepara al 0,6% es decir 60 mg de ácido acético en 10 ml de NaCl al 0,9%.

A $t = 0$, el ratón recibe el celecoxib por vía oral. A $t = 30$ minutos, el ratón recibe el nefopam o su líquido vehículo por vía subcutánea. A $t = 60$ minutos, se inyecta el ácido acético por vía intraperitoneal (0,1 ml/10 g).

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

3. Productos

El hidrocloreuro de nefopam (Biocodex, lote 38) (denominado en adelante simplemente como nefopam) se solubiliza en agua destilada o en NaCl al 0,9%. El celecoxib (Celebrex® cápsulas) se pone en suspensión en Tween 80 al 1%.

4. Análisis estadístico

El ensayo utilizado es un análisis de varianza a partir de 3 grupos y un ensayo t de Student para 2 grupos. A continuación, se determina el o los grupos tratados que difieren del grupo testigo. El cálculo de las dosis eficaces al 50% de efecto antinociceptivo (DE50) se hace mediante el programa PharmToolsPro (versión 1.1.27, McCary Group Inc.) según el método de Tallarida (2000) *Drugs synergism and dose-effect data analysis* CRC Press). Se utilizan al menos 10 ratones para cada dosis, y se emplean al menos 3 dosis para determinar la curva dosis-respuesta. La dosis que produce el 50 % del efecto antinociceptivo (disminución del 50% del número de calambres) se calcula mediante un análisis de regresión lineal estándar de la curva dosis-respuesta.

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

B. Resultados

15 1. Únicamente Nefopam

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

2. Únicamente celecoxib

El celecoxib administrado por vía oral disminuye de forma dependiente de la dosis el número de calambres inducidos por el ácido acético en el ratón, con una DE50 de 40,172±8,060 mg/kg (tabla 1).

Este resultado es similar al obtenido por Lu et al. (2005) *Acta Pharmacol. Sin.* **26**: 1505-1511 en el mismo modelo (94 mg/kg).

Tabla 1: Efectos propios del nefopam y del celecoxib administrados individualmente.

Productos (mg/kg)	n	Número de calambres (media ± esm)	% variación	ANOVA
Nefopam				
0	18	37,1 ± 2,8		
0,3	9	33,6 ± 3,8	-9	ns
1,0	10	28,0 ± 6,3	-25	ns
3,0	18	16,7 ± 2,0	-55	p < 0,05
10,0	10	7,1 ± 1,7	-81	p < 0,05
20,0	10	0,6 ± 0,3	-98	p < 0,05
		DE50 (mg/kg) = 2,395 ± 0,215		
Celecoxib				
0	18	31,0 ± 2,9		
10	10	28,2 ± 2,9	-9	ns
20	10	18,1 ± 3,2	-42	ns
50	10	18,9 ± 2,2	-39	ns
75	10	8,6 ± 2,1	-72	p < 0,05
150	10	3,2 ± 1,0	-90	p < 0,05
		DE50 (mg/kg) = 40,172 ± 8,060		

25 (p < 0,05: ensayo estadístico ANOVA seguido de Bonferoni o Dunn)

3. Asociación nefopam-celecoxib

5 En primer lugar, se determina, mediante el programa PharmToolsPro, la proporción fija de cada producto para un nivel de eficacia del 50% y la DE50 teórica que se sitúa en la recta de la aditividad, según Tallarida (2000) *op. cit.* Se obtiene de este modo una proporción de 0,056 para el nefopam y de 0,944 para el celecoxib y una DE50 teórica de 21,330±4,041 mg/kg.

En segundo lugar, se estudian composiciones que tienen una proporción del 5,6% de nefopam y de 94,4% de celecoxib en el modelo animal con el fin de obtener una DE50 experimental que se va a comparar con la DE50 teórica de la recta de aditividad. La Tabla 2 muestra los resultados experimentales obtenidos. La DE50 experimental es de 9,193±0,542 mg/kg (correspondiente a 0,515±0,030 mg/kg de nefopam y 8,678±0,512 mg/kg de celecoxib).

10 Finalmente, en primer lugar, se sitúa la DE50 experimental en el isoblograma obtenido a partir de los datos de la Tabla 1 (Figura 1). Se observa que la DE50 experimental de la asociación nefopam-celecoxib está situada por debajo de la recta de aditividad, donde se sitúa la DE50 teórica correspondiente a una aditividad simple. La interacción entre el nefopam y el ibuprofeno se sitúa por lo tanto en la zona de superaditividad indicando una relación sinérgica entre los dos compuestos. Por otra parte, el análisis estadístico (ensayo t de Student) da un $t_{\text{experimental}}$ de 4,236 que es superior al $t_{\text{teórico}}$ de 2,329, por consiguiente la diferencia entre la DE50 experimental y la DE50 teórica es significativa.

Tabla 2: Efecto de la coadministración del nefopam y del celecoxib

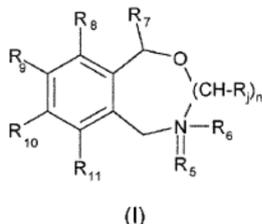
Nefopam (mg/kg)	Celecoxib (mg/kg)	n	Número de calambres (media ± esm)	% variación	ANOVA
0	0	12	30,2 ± 2,8		
0,075	1,25	10	26,8 ± 5,4	-11	ns
0,15	2,5	10	24,2 ± 2,9	-20	ns
0,30	5	10	19,2 ± 2,4	-36	p < 0,05
0,60	10	9	13,1 ± 2,6	-57	p < 0,05
1,20	20	12	9,1 ± 2,3	-70	p < 0,05
2,40	40	12	5,2 ± 1,1	-83	p < 0,05
4,80	80	12	1,8 ± 0,6	-94	p < 0,05
			DE50 (mg/kg) = 9,193 ± 0,542		

(p < 0,05: ensayo estadístico ANOVA seguido de Bonferoni o Dunn)

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende como sustancias activas:

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

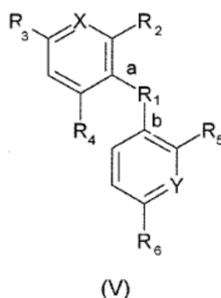


5 en la que:

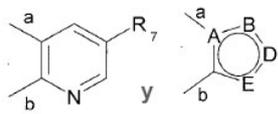
- R₅ representa O o ningún grupo;
- R₆ representa H o un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;
- n representa un número entero de 2 a 4;
- j representa un número entero que varía de 1 a n;
- 10 - R_j, idéntico o diferente para cada átomo de carbono sustituido, representa H o un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;
- R₇ representa un grupo fenilo eventualmente sustituido con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, elegido entre la lista que comprende o que consiste en H, un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo trifluorometilo, o un átomo de halógeno;
- 15 - R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, idénticos o diferentes, representan H, un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo trifluorometilo o un átomo de halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto; y

20 b) al menos un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa de tipo 2 (COX-2) representado por la siguiente fórmula (V):



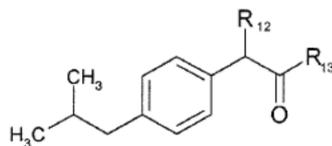
en la que:



- R₁ se elige entre el grupo formado por
- a y b permiten determinar la orientación de R₁;
- 25 - R₂ representa H o un halógeno, preferentemente I, Br, Cl o F, y más preferiblemente Cl;
- R₃ representa H o -SO₂R₈ donde R₈ representa -CH₃, -NH₂ o -NH-CO-CH₂-CH₃;
- R₄ representa H o un halógeno, preferentemente I, Br, Cl o F, y más preferiblemente F;
- R₅ representa H o CH₂-COOH;
- R₆ representa H o CH₃;
- 30 - R₇ representa H o un halógeno, preferentemente I, Br, Cl o F, y más preferiblemente Cl;
- X e Y representan independientemente N o CH;
- A representa N o C;
- B representa N, CH₂ o C-CH₃;
- D representa O o C-CF₃;
- 35 - E representa N, CH o C=O;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este inhibidor;

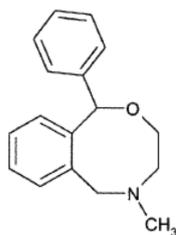
eventualmente asociados a uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables, no comprendiendo la composición farmacéutica un compuesto de la siguiente fórmula general (VI), ni una sal farmacéuticamente aceptable de este:



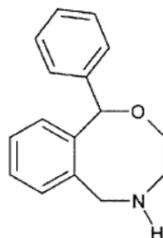
(VI)

- 5
- R₁₂ representa H o un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;
 - R₁₃ representa un grupo OR₁₄ o NR₁₅R₁₆;
 - R₁₄ representa H, un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono; un grupo arilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, o un grupo aralquilo o alcarilo que contiene de 7 a 20 átomos de carbono;
- 10
- R₁₅ y R₁₆, idénticos o diferentes, representan H, OH, un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo arilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, o un grupo aralquilo o alcarilo que contiene de 7 a 20 átomos de carbono.

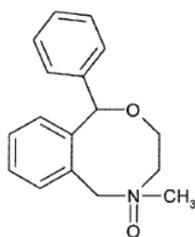
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula (I) está representado por una de las siguientes fórmulas (II), (III) y (IV):



(II)



(III)



(IV)

3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, en la que el inhibidor selectivo de la COX-2 se elige entre el grupo formado por celecoxib, parecoxib, valdecoxib, rofecoxib, y etoricoxib.

20 4. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende:

- a) hidrocloreuro de nefopam, y
- b) celecoxib.

5. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende una dosis unitaria de 1 mg a 120 mg del compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable de este.
6. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende una dosis unitaria de 10 mg a 1.000 mg del inhibidor selectivo de la COX-2 o de una sal farmacéuticamente aceptable de este.
- 5 7. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 6, adecuada para una administración por vía oral, inyectable o local.
8. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 7, para inducir una analgesia o para su utilización en la prevención o el tratamiento del dolor
- 10 9. Compuesto de fórmula general (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como se ha definido en una de las reivindicaciones 1, 2 y 4, en combinación con un inhibidor selectivo de la COX-2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como se define en una de las reivindicaciones 1, 3 y 4, para su utilización como medicamento, no estando el compuesto de fórmula general (I) y el inhibidor selectivo de la COX-2, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con un compuesto de fórmula (VI) tal como se ha definido en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
- 15 10. Compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de estos según la reivindicación 9, en los que el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra en una dosis unitaria de 1 mg a 120 mg.
- 20 11. Compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de estos según la reivindicación 9 ó 10, en los que el inhibidor selectivo de la COX-2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra en una dosis unitaria de 10 mg a 1.000 mg.
12. Compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de estos según una de las reivindicaciones 9 a 11, en los que el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra por vía intravenosa, oral, o intramuscular.
- 25 13. Compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de estos según una de las reivindicaciones 9 a 12, en los que el inhibidor selectivo de la COX-2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra por vía oral, inyectable o local.
14. Compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de estos según una de las reivindicaciones 9 a 13, para inducir una analgesia o para su utilización en la prevención o el tratamiento del dolor.
15. Productos que contienen:
- 30 - al menos un compuesto de fórmula general (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como se define en una de las reivindicaciones 1, 2 y 4, y
- 35 - al menos un inhibidor selectivo de la COX-2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como se define en una de las reivindicaciones 1, 3 y 4, como producto de combinación para una utilización conjunta o de forma separada para inducir una analgesia o para prevenir o tratar el dolor, no comprendiendo los productos un compuesto de fórmula general (VI) tal como se ha definido en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
16. Productos según la reivindicación 15, que comprenden una dosis unitaria de 1 mg a 120 mg del compuesto de fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable de este.
- 40 17. Productos según la reivindicación 15 ó 16, que comprenden una dosis unitaria de 10 mg a 1.000 mg del inhibidor selectivo de la COX-2, o de una sal farmacéuticamente aceptable de este.
18. Productos según una de las reivindicaciones 15 a 17, en los que el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, está en forma administrable por vía intravenosa, oral, o intramuscular.
19. Productos según una de las reivindicaciones 15 a 18, en los que el inhibidor selectivo de la COX-2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se presenta en forma administrable por vía oral, inyectable o local.
- 45

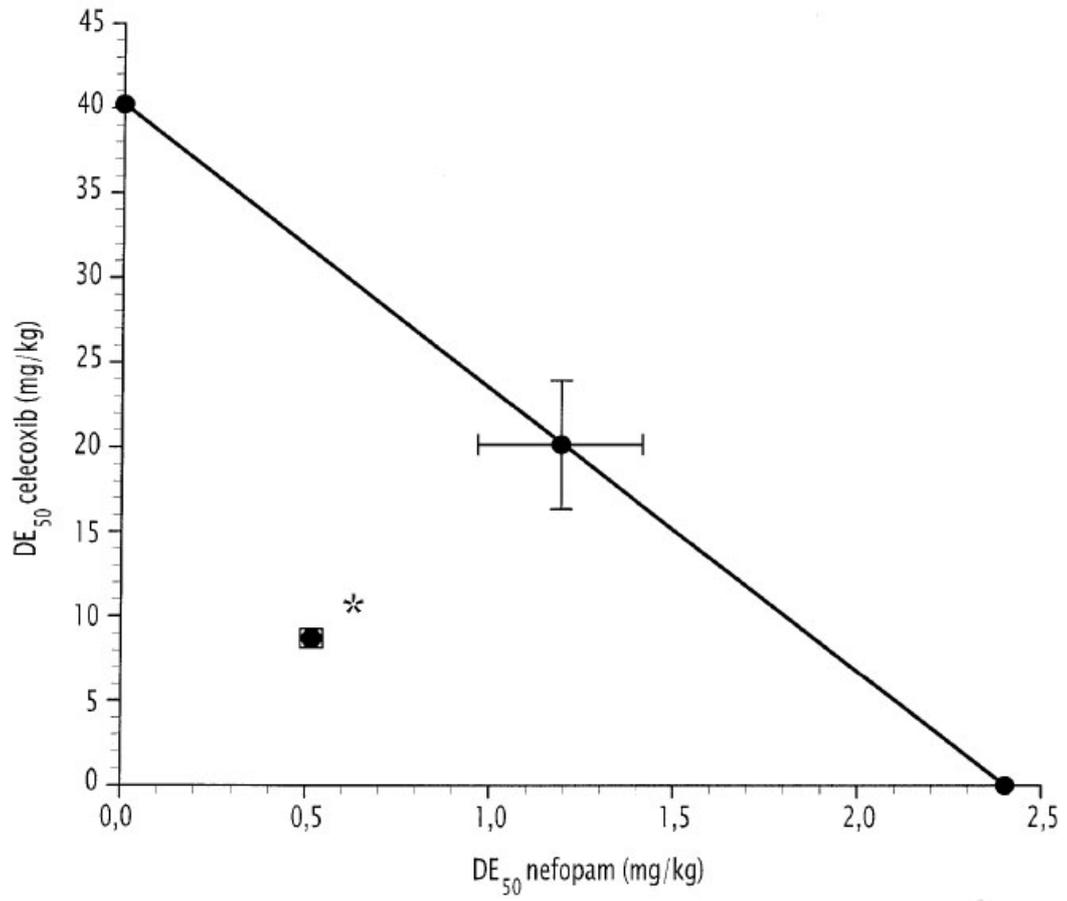


FIGURA 1