

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 640 404**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/135** (2006.01)

**A61K 31/415** (2006.01)

**A61K 31/341** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.11.2003 PCT/EP2003/012882**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.06.2004 WO04047823**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2003 E 03775368 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.06.2017 EP 1562567**

54 Título: **Combinación de analgésicos seleccionados con inhibidores de la COX II**

30 Prioridad:

**22.11.2002 DE 10254785**  
**06.06.2003 DE 10326103**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**02.11.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SCHIENE, KLAUS;**  
**HAASE, GÜNTER;**  
**KÖGEL, BABELLE-YVONNE;**  
**FRIDERICH, ELMAR y**  
**JAHNEL, ULRICH**

74 Agente/Representante:

**AZNÁREZ URBIETA, Pablo**

**ES 2 640 404 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 analgésicos seleccionados con inhibidores de la COX II**

5 La invención se refiere a la combinación de analgésicos del grupo A con inhibidores de la COX II del grupo B, a medicamentos, incluyendo formas galénicas favorables, que contienen esta combinación y a su utilización en particular para el tratamiento del dolor.

10 El tratamiento de estados de dolor crónico y no crónico tiene gran importancia en medicina. Actualmente existe una demanda mundial de tratamientos del dolor adicionales, no exclusivamente opioides, pero altamente eficaces. La necesidad urgente de medidas para lograr un tratamiento adecuado para el paciente y orientado a estados de dolor crónico y no crónico, debiendo entenderse con ello el tratamiento del dolor eficaz y satisfactorio para el paciente, se pone de manifiesto en la gran cantidad de trabajos científicos que han aparecido recientemente en el campo de la analgesia aplicada y los trabajos de investigación fundamental sobre la nocicepción.

15 Si bien los analgésicos utilizados habitualmente para el tratamiento del dolor - por ejemplo opioides, inhibidores de la reabsorción de NA y 5HT, NSAIDS y también inhibidores de la COX - son analgésicos eficaces, a veces también producen efectos secundarios, en particular en el caso de los opioides, con un efecto más fuerte.

20 Por consiguiente, el objetivo de la presente invención era proporcionar sustancias o combinaciones de sustancias que fueran adecuadas para el tratamiento del dolor y que, al mismo tiempo, en las dosis eficaces, presentaran menos efectos secundarios que los conocidos del estado actual de la técnica y que, en las combinaciones, presentaran en particular un efecto sinérgico para el tratamiento del dolor.

25 Sorprendentemente se ha encontrado que una combinación de analgésicos seleccionados del grupo A con inhibidores de la COX II tiene un excelente efecto analgésico. Además, estas combinaciones demostraron ser, ya a dosis muy bajas, tan eficaces (claramente más de lo esperado), que los principios activos combinados pueden ser utilizados en dosis bajas. Así, es de esperar que los efectos secundarios que aparecen en otros casos a dosis más altas se reducirán claramente.

30 Correspondientemente, un objeto de la invención es una combinación de principios activos formada por al menos un compuesto A analgésico y al menos un inhibidor de la COX II, caracterizada porque el inhibidor de la COX II se selecciona entre celecoxib o rofecoxib, seleccionándose el compuesto A entre clorhidrato de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol y clorhidrato de (1S,2S)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol,

en la forma mostrada o en forma de sus ácidos o sus bases, o en forma de sus sales, en particular de sales fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular de hidratos.

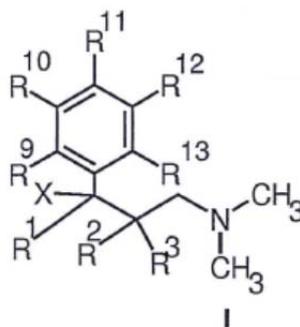
El campo de aplicación de la invención está definido por las presentes reivindicaciones.

35 Los siguientes ejemplos, cuando se refieren a compuestos diferentes a éstos (es decir, ensayos de combinaciones con los compuestos 1 y 4) son ejemplos comparativos.

También se describe una combinación de principios activos formada por al menos un compuesto A analgésico y al menos un inhibidor de la COX II, seleccionándose el compuesto A entre:

**grupo a)** que contiene:

40 compuestos de 1-fenil-3-dimetilaminopropano de fórmula general I



donde

X se selecciona entre OH, F, Cl, H u O C(O)R<sup>7</sup>, seleccionándose R<sup>7</sup> entre alquilo(C<sub>1-3</sub>) lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple,

R<sup>1</sup> se selecciona entre alquilo(C<sub>1-4</sub>) lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple,

5 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan, en cada caso independientemente entre sí, entre H o alquilo(C<sub>1-4</sub>) lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple; o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman juntos un grupo cicloalquilo(C<sub>4-7</sub>) saturado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple,

10 R<sup>9</sup> a R<sup>13</sup> se seleccionan, en cada caso independientemente entre sí, entre H, F, Cl, Br, I, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OH, SH, OR<sup>14</sup>, OCF<sub>3</sub>, SR<sup>14</sup>, NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, SOCH<sub>3</sub>, SOCF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CN, COOR<sup>14</sup>, NO<sub>2</sub>, CONR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>; alquilo(C<sub>1-6</sub>) lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple; fenilo no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple;

15 seleccionándose R<sup>14</sup> entre alquilo(C<sub>1-6</sub>); piridilo, tienilo, tiazolilo, fenilo, bencilo o fenetilo, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple; PO(O-alquilo(C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>, CO(O-alquilo(C<sub>1-5</sub>)), CONH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(alquilo(C<sub>1-3</sub>)), CO(alquilo(C<sub>1-5</sub>)), CO-CHR<sup>17</sup>-NHR<sup>18</sup>, CO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-R<sup>15</sup>, siendo R<sup>15</sup> orto-OCO-alquilo(C<sub>1-3</sub>) o meta- o para-CH<sub>2</sub>N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>, siendo R<sup>16</sup> alquilo(C<sub>1-4</sub>) o 4-morfolino, y pudiendo los grupos alquilo de los grupos R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> ser lineales o ramificados, saturados o insaturados, no sustituidos o sustituidos de forma simple o múltiple;

20 seleccionándose R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup>, en cada caso independientemente entre sí, entre H; alquilo(C<sub>1-6</sub>) lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple; fenilo, bencilo o fenetilo, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple,

o

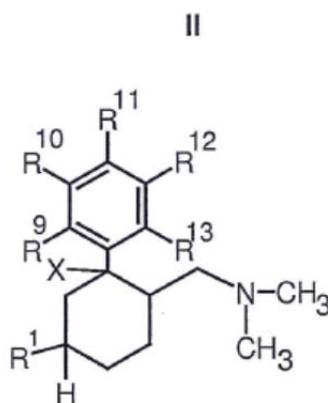
R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> o R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> forman juntos un anillo OCH<sub>2</sub>O, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, OCH=CH, CH=CHO, CH=C(CH<sub>3</sub>)O, OC(CH<sub>3</sub>)=CH, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> u OCH=CHO,

25 en caso dado en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla;

en la forma mostrada o en forma de sus ácidos o sus bases, o en forma de sus sales, en particular de sales fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular de hidratos;

30 **grupo b)** que contiene:

compuestos de 6-dimetilaminometil-1-fenilciclohexano sustituidos según la fórmula general II



donde

35 X se selecciona entre OH, F, Cl, H u O C(O)R<sup>7</sup>, seleccionándose R<sup>7</sup> entre alquilo(C<sub>1-3</sub>) lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple,

R<sup>1</sup> se selecciona entre alquilo(C<sub>1-4</sub>), bencilo, CF<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, O-alquilo(C<sub>1-4</sub>), Cl o F y

40 R<sup>9</sup> a R<sup>13</sup> se seleccionan, en cada caso independientemente entre sí, entre H, F, Cl, Br, I, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OH, SH, OR<sup>14</sup>, OCF<sub>3</sub>, SR<sup>14</sup>, NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, SOCH<sub>3</sub>, SOCF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CN, COOR<sup>14</sup>, NO<sub>2</sub>, CONR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>; alquilo(C<sub>1-6</sub>) lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple; fenilo no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple;

5 seleccionándose  $R^{14}$  entre alquilo( $C_{1-6}$ ); piridilo, tienilo, tiazolilo, fenilo, bencilo o fenetilo, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple;  $PO(O\text{-alquilo}(C_{1-4}))_2$ ,  $CO(O\text{-alquilo}(C_{1-5}))$ ,  $CONH\text{-}C_6H_4\text{-}(alquilo(C_{1-3}))$ ,  $CO(alquilo(C_{1-5}))$ ,  $CO\text{-}CHR^{17}\text{-}NHR^{18}$ ,  $CO\text{-}C_6H_4\text{-}R^{15}$ , siendo  $R^{15}$  orto- $OCO\text{-}alquilo(C_{1-3})$  o meta- o para- $CH_2N(R^{16})_2$ , siendo  $R^{16}$  alquilo( $C_{1-4}$ ) o 4-morfolino, y pudiendo los grupos alquilo de los grupos  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  y  $R^{16}$  ser lineales o ramificados, saturados o insaturados, no sustituidos o sustituidos de forma simple o múltiple;

10 seleccionándose  $R^{17}$  y  $R^{18}$ , en cada caso independientemente entre sí, entre H; alquilo( $C_{1-6}$ ) lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple; fenilo, bencilo o fenetilo, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple,

o  
 15  $R^9$  y  $R^{10}$  o  $R^{10}$  y  $R^{11}$  forman juntos un anillo  $OCH_2O$ ,  $OCH_2CH_2O$ ,  $OCH=CH$ ,  $CH=CHO$ ,  $CH=C(CH_3)O$ ,  $OC(CH_3)=CH$ ,  $(CH_2)_4$  u  $OCH=CHO$ ,

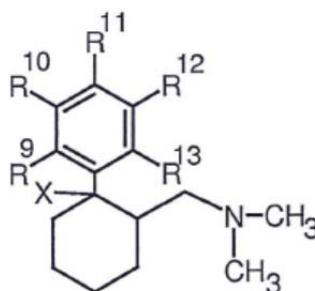
en caso dado en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla;

15 en la forma mostrada o en forma de sus ácidos o sus bases, o en forma de sus sales, en particular de sales fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular de hidratos;

y/o

**grupo c)** que contiene:

20 compuestos de 6-dimetilaminometil-1-fenilciclohexano según la fórmula general III



III

donde

X se selecciona entre OH, F, Cl, H u  $O\text{-}C(O)R^7$ , seleccionándose  $R^7$  entre alquilo( $C_{1-3}$ ) lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple,

25  $R^9$  a  $R^{13}$  se seleccionan, en cada caso independientemente entre sí, entre H, F, Cl, Br, I,  $CH_2F$ ,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ , OH, SH,  $OR^{14}$ ,  $OCF_3$ ,  $SR^{14}$ ,  $NR^{17}R^{18}$ ,  $SOCH_3$ ,  $SOCF_3$ ,  $SO_2CH_3$ ,  $SO_2CF_3$ , CN,  $COOR^{14}$ ,  $NO_2$ ,  $CONR^{17}R^{18}$ ; alquilo( $C_{1-6}$ ) lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple; fenilo no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple;

30 seleccionándose  $R^{14}$  entre alquilo( $C_{1-6}$ ); piridilo, tienilo, tiazolilo, fenilo, bencilo o fenetilo, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple;  $PO(O\text{-alquilo}(C_{1-4}))_2$ ,  $CO(O\text{-alquilo}(C_{1-5}))$ ,  $CONH\text{-}C_6H_4\text{-}(alquilo(C_{1-3}))$ ,  $CO(alquilo(C_{1-5}))$ ,  $CO\text{-}CHR^{17}\text{-}NHR^{18}$ ,  $CO\text{-}C_6H_4\text{-}R^{15}$ , siendo  $R^{15}$  orto- $OCO\text{-}alquilo(C_{1-3})$  o meta- o para- $CH_2N(R^{16})_2$ , siendo  $R^{16}$  alquilo( $C_{1-4}$ ) o 4-morfolino, y pudiendo los grupos alquilo de los grupos  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  y  $R^{16}$  ser lineales o ramificados, saturados o insaturados, no sustituidos o sustituidos de forma simple o múltiple;

35 seleccionándose  $R^{17}$  y  $R^{18}$ , en cada caso independientemente entre sí, entre H; alquilo( $C_{1-6}$ ) lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple; fenilo, bencilo o fenetilo, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple,

o

40  $R^9$  y  $R^{10}$  o  $R^{10}$  y  $R^{11}$  forman juntos un anillo  $OCH_2O$ ,  $OCH_2CH_2O$ ,  $OCH=CH$ ,  $CH=CHO$ ,  $CH=C(CH_3)O$ ,  $OC(CH_3)=CH$ ,  $(CH_2)_4$  u  $OCH=CHO$ ,

con la condición de que, cuando R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>13</sup> son H, y uno de R<sup>10</sup> y R<sup>12</sup> es H y el otro OCH<sub>3</sub>, X no puede ser OH,

5 en caso dado en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla;

en la forma mostrada o en forma de sus ácidos o sus bases, o en forma de sus sales, en particular de sales fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular de hidratos.

10 En el sentido de la descripción, por grupos alquilo o cicloalquilo se entienden hidrocarburos saturados e insaturados (pero no aromáticos), ramificados, no ramificados y cíclicos, que pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos. En este contexto, alquilo(C<sub>1-2</sub>) representa C1- o C2-alquilo, alquilo(C<sub>1-3</sub>) representa C1-, C2- o C3-alquilo, alquilo(C<sub>1-4</sub>) representa C1-, C2-, C3- o C4-alquilo, alquilo(C<sub>1-5</sub>) representa C1-, C2-, C3-, C4- o C5-alquilo, alquilo(C<sub>1-6</sub>) representa C1-, C2-, C3-, C4-, C5- o C6-alquilo, alquilo(C<sub>1-7</sub>) representa C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6- o C7-alquilo, alquilo(C<sub>1-8</sub>) representa C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7- o C8-alquilo, alquilo(C<sub>1-10</sub>) representa C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9- o C10-alquilo y alquilo(C<sub>1-18</sub>) C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9-, C10-, C11-, C12-, C13-, C14-, C15-, C16-, C17- o C18-alquilo. Además, cicloalquilo(C<sub>3-4</sub>) representa C3- o C4-cicloalquilo, cicloalquilo(C<sub>3-5</sub>) C3-, C4- o C5-cicloalquilo, cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) representa C3-, C4-, C5- o C6-cicloalquilo, cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>) representa C3-, C4-, C5-, C6- o C7-cicloalquilo, cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>) representa C3-, C4-, C5-, C6-, C7- o C8-cicloalquilo, cicloalquilo(C<sub>4-5</sub>) representa C4- o C5-cicloalquilo, cicloalquilo(C<sub>4-6</sub>) representa C4-, C5- o C6-cicloalquilo, cicloalquilo(C<sub>4-7</sub>) representa C4-, C5-, C6- o C7-cicloalquilo, cicloalquilo(C<sub>5-6</sub>) representa C5- o C6-cicloalquilo y cicloalquilo(C<sub>5-7</sub>) representa C5-, C6- o C7-cicloalquilo. En lo que respecta al cicloalquilo, este concepto abarca también cicloalquilos saturados donde uno o dos átomos de carbono se han sustituido por un heteroátomo, S, N u O. Pero el concepto "cicloalquilo" también incluye en particular cicloalquilos insaturados de forma simple o múltiple, preferiblemente de forma simple, sin heteroátomo en el anillo, siempre que el cicloalquilo no constituya ningún sistema aromático. Los grupos alquilo o cicloalquilo preferentes son metilo, etilo, vinilo, (etenilo), propilo, alilo (2-propenilo), 1-propinilo, metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, ciclopropilo, 2-metilciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, pero también adamantilo, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>OH así como pirazolinona, oxopirazolinona, [1,4]dioxano o dioxolano.

35 En este contexto, por el concepto "sustituido" en relación con alquilo y cicloalquilo (siempre que no se defina expresamente de otro modo) en el sentido de la descripción se entiende la sustitución de al menos un grupo hidrógeno (en caso dado varios grupos hidrógeno) por F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SH, OCH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> u OH, debiendo entenderse por "sustituido de forma múltiple" o "sustituido" en caso de sustitución múltiple que la sustitución tiene lugar de forma múltiple tanto en átomos diferentes como en átomos iguales con sustituyentes iguales o diferentes, por ejemplo de forma triple en el mismo átomo de C, como en el caso del CF<sub>3</sub>, o en lugares diferentes, como en el caso del -CH(OH)-CH=CH-CHCl<sub>2</sub>. En este contexto, los sustituyentes especialmente preferentes son F, Cl y OH. En relación con cicloalquilo, el grupo hidrógeno también puede sustituirse por O-alquilo(C<sub>1-3</sub>) o alquilo(C<sub>1-3</sub>) (en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido), en particular metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, CF<sub>3</sub>, metoxi o etoxi.

40 Por el concepto (CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub> se ha de entender -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, por (CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub> se ha de entender -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, por (CH<sub>2</sub>)<sub>4-5</sub> se ha de entender -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, etc.

45 Por "grupo arilo" se entienden sistemas de anillo con al menos un anillo aromático, pero sin heteroátomos en ninguno de los anillos. Como ejemplos se mencionan: fenilo, naftilo, fluorantenilo, fluorenilo, tetralinilo o indanilo, que pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos.

50 Por "grupo heteroarilo" se entienden sistemas de anillo heterocíclicos con al menos un anillo insaturado que contienen uno o más heteroátomos del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre, y que también pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple. Como ejemplos del grupo de los heteroarilos se mencionan: furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo[1,2,5]tiadiazol, benzotiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol, indol y quinazolina.

55 En este contexto, por el concepto "sustituido" en relación con arilo y heteroarilo se entiende la sustitución del arilo o heteroarilo con R<sup>22</sup>, OR<sup>22</sup>, un halógeno, preferiblemente F y/o Cl, un CF<sub>3</sub>, un CN, un NO<sub>2</sub>, un NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, un alquilo(C<sub>1-6</sub>) (saturado), un alcoxi(C<sub>1-6</sub>), un cicloalcoxi(C<sub>3-8</sub>), un cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>) o un alquileno(C<sub>2-6</sub>).

En este contexto, el grupo R<sup>22</sup> representa H, un grupo alquilo(C<sub>1-10</sub>), preferiblemente alquilo(C<sub>1-6</sub>), un grupo arilo o heteroarilo, o un grupo arilo o heteroarilo unido a través de un alquilo(C<sub>1-3</sub>), saturado o insaturado, o de un grupo alquileno(C<sub>1-3</sub>), no pudiendo estar sustituidos estos grupos arilo y heteroarilo a su vez con otros arilo o heteroarilo,

los grupos  $R^{23}$  y  $R^{24}$ , iguales o diferentes, representan H, un grupo alquilo ( $C_{1-10}$ ), preferiblemente alquilo ( $C_{1-6}$ ), un grupo arilo o heteroarilo, o un grupo arilo o heteroarilo unido a través de un alquilo ( $C_{1-3}$ ), saturado o insaturado, o de un grupo alquileno ( $C_{1-3}$ ), no pudiendo estar sustituidos estos grupos arilo y heteroarilo a su vez con otros arilo o heteroarilo,

5 o los grupos  $R^{23}$  y  $R^{24}$  significan juntos  $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ ,  $CH_2CH_2NR^{25}CH_2CH_2$  o  $(CH_2)_{3-6}$ , y

el grupo  $R^{25}$  representa H, un grupo alquilo ( $C_{1-10}$ ), preferiblemente alquilo ( $C_{1-6}$ ), un grupo arilo o heteroarilo, o un grupo arilo o heteroarilo unido a través de un alquilo ( $C_{1-3}$ ), saturado o insaturado, o de un grupo alquileno ( $C_{1-3}$ ), no pudiendo estar sustituidos estos grupos arilo y heteroarilo a su vez con otros arilo o heteroarilo.

10 Por el concepto "sal" se ha de entender cualquier forma del principio activo según la invención en la que éste adopta una forma iónica o está cargado y está acoplado con un contraión (un catión o anión) o se encuentra en solución. Por este concepto también se han de entender complejos del principio activo con otras moléculas e iones, en particular complejos formados por interacciones iónicas. Por dicho concepto se entienden en particular (y esto también constituye una forma de realización preferente de esta invención)

15 sales fisiológicamente tolerables, en particular sales fisiológicamente tolerables con cationes o bases y sales fisiológicamente tolerables con aniones o ácidos, o también una sal formada con un ácido fisiológicamente tolerable o un catión fisiológicamente tolerable.

En el sentido de esta invención, por el concepto "sal fisiológicamente tolerable con aniones o ácidos" se entienden sales de al menos uno de los compuestos según la invención (en la mayoría de los casos protonizado, por ejemplo en el nitrógeno) como catión, con al menos un anión, que son fisiológicamente tolerables, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. En particular, en el sentido de esta invención, por dicho concepto se entiende la sal formada con un ácido fisiológicamente tolerable, en concreto sales del principio activo correspondiente con ácidos inorgánicos u orgánicos que son fisiológicamente tolerables, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. Como ejemplos

20 de sales fisiológicamente tolerables de determinados ácidos se mencionan sales de los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, málico, tartárico, man delico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico, 1,1-dioxo-1,2-dihidro-1,6-benzo[d]isotiazol-3-ona (ácido sacárico), ácido monometilsebácico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido  $\alpha$ -lipoico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico y/o ácido aspártico. Las sales clorhidrato y citrato son especialmente preferentes.

En el sentido de esta invención, por el concepto "sal formada con un ácido fisiológicamente tolerable" se entienden sales del principio activo correspondiente con ácidos inorgánicos u orgánicos que son fisiológicamente tolerables, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. El clorhidrato y el citrato son especialmente preferentes. Como ejemplos de ácidos fisiológicamente tolerables se mencionan

35 los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico, 1,1-dioxo-1,2-dihidro-1,6-benzo[d]isotiazol-3-ona (ácido sacárico), ácido monometilsebácico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido  $\alpha$ -lipoico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico y/o ácido aspártico.

En el sentido de esta invención, por el concepto "sal fisiológicamente tolerable con cationes o bases" se entienden sales de al menos uno de los compuestos según la invención (en la mayoría de los casos un ácido (desprotonizado)) como anión, con al menos un catión preferiblemente inorgánico, que son fisiológicamente tolerables, en particular en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. Son especialmente preferentes las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos y también con  $NH_4^+$ , pero principalmente sales (mono) o

40 (di)sódicas, sales (mono) o (di)potásicas, sales de magnesio o sales de calcio.

En el sentido de esta invención, por el concepto "sal formada con un catión fisiológicamente tolerable" se entienden sales de al menos uno de los compuestos correspondientes, como anión, con al menos un catión inorgánico que es fisiológicamente tolerable, en particular en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. Son especialmente preferentes las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos y también  $NH_4^+$ , pero principalmente sales (mono) o

45 (di)sódicas, sales (mono) o (di)potásicas, sales de magnesio o sales de calcio.

Los compuestos del grupo a) y su preparación se dan a conocer en el documento DE 44 26 245 A1. Los compuestos de los grupos b) y c) y su preparación se dan a conocer en el documento DE 195 25 137 A1.

Por el concepto "inhibidores de la COX II" se entienden inhibidores selectivos de la COX II, de la isoforma inducible de la ciclooxigenasa. El término "ciclooxigenasa" es sinónimo de prostaglandina-endoperoxidasa, una enzima que combina la función de una dioxigenasa y la de una peroxidasa y que, como enzima llave, cataliza la transformación de ácido araquidónico en prostaglandina  $H_2$  o peróxidos (véase Walter de Gruyter Pschyrembel, edición 258; Roche Lexikon Medizin, 4ª edición). Otras informaciones y en particular listados de inhibidores de la COX II se encuentran en las páginas 13 a 126 y en particular 21 a 31 de "Analgesics, From Chemistry and Pharmacology to Clinical Application"; editores Buschmann et al., 1ª

50

edición, editorial Wiley-VCH, 2002. El contenido de esta sección de libro forma parte en su totalidad de la descripción de esta invención. En particular, por el concepto "inhibidores de la COX II" se entienden correspondientemente, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib, parecoxib, etodolaco, meloxicam o nimesulida. El celecoxib, comercializado bajo el nombre LOSEC®, Prilosec® o CELEBREX® es especialmente importante, al igual que el Rofecoxib, comercializado bajo el nombre VIOXX®. Preferiblemente, en este contexto, por el concepto "selectivo" se entiende correspondientemente que el compuesto muestra una inhibición más fuerte de la COX II en comparación con la COX I y/o en particular una  $IC_{50} \geq 5$  en la COX II en comparación con la COX I.

5 Aquí se describe una combinación en la que el compuesto A del grupo a) se selecciona entre los compuestos de fórmula I donde:

X se selecciona entre OH, F, Cl, OC(O)CH<sub>3</sub> o H, preferiblemente OH, F, OC(O)CH<sub>3</sub> o H,

y/o

R<sup>1</sup> se selecciona entre alquilo(C<sub>1-9</sub>), saturado y no sustituido, lineal o ramificado; preferiblemente CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> o t-butilo, en particular CH<sub>3</sub> o C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,

15 y/o

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan, independientemente entre sí, entre H, alquilo(C<sub>1-4</sub>), saturado y no sustituido, lineal o ramificado; preferiblemente H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, i-propilo o t-butilo, en particular H o CH<sub>3</sub>, preferiblemente R<sup>3</sup> = H; o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman juntos un grupo cicloalquilo(C<sub>5-6</sub>), saturado o insaturado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple, preferiblemente saturado y no sustituido, en particular ciclohexilo,

20

y/o

R<sup>9</sup> a R<sup>13</sup>, debiendo 3 o 4 de los grupos R<sup>9</sup> a R<sup>13</sup> corresponder a H, se seleccionan, independientemente entre sí, entre H, Cl, F, OH, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub> o alquilo(C<sub>1-4</sub>), saturado y no sustituido, lineal o ramificado; OR<sup>14</sup> o SR<sup>14</sup>, seleccionándose R<sup>14</sup> entre alquilo(C<sub>1-3</sub>) saturado y no sustituido, lineal o ramificado; preferiblemente H, Cl, F, OH, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub> o SCH<sub>3</sub>,

25

o R<sup>12</sup> y R<sup>11</sup> forman un anillo 3,4-OCH=CH,

en particular

cuando R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>13</sup> corresponden a H, uno de R<sup>10</sup> y R<sup>12</sup> también corresponde a H, mientras que el otro se selecciona entre Cl, F, OH, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, OR<sup>14</sup> o SR<sup>14</sup>, preferiblemente OH, CF<sub>2</sub>H, OCH<sub>3</sub> o SCH<sub>3</sub>,

30

o,

cuando R<sup>9</sup> y R<sup>13</sup> corresponden a H y R<sup>11</sup> corresponde a OH, OCH<sub>3</sub>, Cl o F, preferiblemente Cl, uno de R<sup>10</sup> y R<sup>12</sup> también corresponde a H, mientras que el otro corresponde a OH, OCH<sub>3</sub>, Cl o F, preferiblemente Cl,

35

o,

cuando R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> corresponden a H, R<sup>11</sup> se selecciona entre CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, Cl o F, preferiblemente F,

o,

cuando R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> corresponden a H, uno de R<sup>9</sup> y R<sup>13</sup> también corresponde a H, mientras que el otro se selecciona entre OH, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> u OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>.

40

En este contexto es aplicable, en particular para los compuestos del grupo a), que se utilizan compuestos de fórmula I con R<sup>3</sup> = H que están presentes en forma de diastereoisómeros con la configuración relativa la



en particular en mezclas con una mayor proporción de este diastereoisómero en comparación con el otro diastereoisómero, o como diastereoisómero puro.

En este contexto es aplicable, en particular para los compuestos del grupo a), que se utiliza un compuesto A seleccionado entre el siguiente grupo:

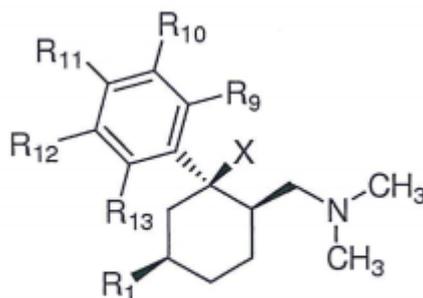
- 5
- (2RS,3RS)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol,
  - (+)-(2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol,
  - (2RS,3RS)-3-(3,4-diclorofenil)-1-dimetilamino-2-metilpentan-3-ol,
  - (2RS,3RS)-3-(3-difluorometil-fenil)-1-dimetilamino-2-metilpentan-3-ol,
  - (2RS,3RS)-1-dimetilamino-2-metil-3-(3-metilsulfanilfenil)pentan-3-ol,
- 10
- (3RS)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-4,4-dimetilpentan-3-ol,
  - (2RS,3RS)-3-(3-dimetilamino-1-etil-1-hidroxi-2-metilpropil)fenol,
  - (1RS,2RS)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)fenol,
  - (+)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)fenol,
  - (+)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)fenol,
- 15
- (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol,
  - 3-dimetilamino-1-etil-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropil éster de ácido (+)-(1R,2R)-acético,
  - (1RS)-1-(1-dimetilaminometil-ciclohexil)-1-(3-metoxifenil)propan-1-ol,
  - (2RS, 3RS)-3-(4-clorofenil)-1-dimetilamino-2-metilpentan-3-ol,
  - (+)-(2R,3R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-1-hidroxi-2-metilpropil)fenol,
- 20
- (2RS,3RS)-4-dimetilamino-2-(3-metoxifenil)-3-metilbutan-2-ol y
  - (+)-(2R,3R)-4-dimetilamino-2-(3-metoxifenil)-3-metilbutan-2-ol,
- Preferentemente como clorhidrato.

Aquí se describe una combinación donde el compuesto A del grupo b) se selecciona entre compuestos de la fórmula II, en la que:

- 25
- X se selecciona entre OH, F, Cl, OC(O)CH<sub>3</sub> o H, preferiblemente OH, F, o H, en particular OH,  
y/o
- R<sup>1</sup> se selecciona entre alquilo(C<sub>1-4</sub>), CF<sub>3</sub>, OH, O-alquilo(C<sub>1-4</sub>), Cl o F, preferiblemente OH, CF<sub>3</sub> o CH<sub>3</sub>,  
y/o
- 30
- R<sup>9</sup> a R<sup>13</sup>, debiendo 3 o 4 de los grupos R<sup>9</sup> a R<sup>13</sup> corresponder a H, se seleccionan,  
independientemente entre sí, entre
- H, Cl, F, OH, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub> o alquilo(C<sub>1-4</sub>) saturado y no sustituido, lineal o ramificado; OR<sup>14</sup> o SR<sup>14</sup>, seleccionándose R<sup>14</sup> entre alquilo(C<sub>1-3</sub>) saturado y no sustituido, lineal o ramificado; preferiblemente H, Cl, F, OH, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub> o SCH<sub>3</sub>,
- o R<sup>12</sup> y R<sup>11</sup> forman un anillo 3,4-OCH=CH,
- 35
- en particular
- cuando R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>13</sup> corresponden a H, uno de R<sup>10</sup> y R<sup>12</sup> también corresponde a H, mientras que el otro se selecciona entre Cl, F, OH, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, OR<sup>14</sup> o SR<sup>14</sup>, preferiblemente OH, CF<sub>2</sub>H, OR<sup>14</sup> o SCH<sub>3</sub>, en particular OH u O-alquilo(C<sub>1-3</sub>), preferiblemente OH u OCH<sub>3</sub>,
- 40
- o,
- cuando R<sup>9</sup> y R<sup>13</sup> corresponden a H y R<sup>11</sup> corresponde a OH, OCH<sub>3</sub>, Cl o F, preferiblemente Cl, uno de R<sup>10</sup> y R<sup>12</sup> también corresponde a H, mientras que el otro corresponde a OH, OCH<sub>3</sub>, Cl o F, preferiblemente Cl,
- o,
- 45
- cuando R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> corresponden a H, R<sup>11</sup> se selecciona entre CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, Cl o F, preferiblemente F,
- o,
- cuando R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> corresponden a H, uno de R<sup>9</sup> y R<sup>13</sup> también corresponde a H, mientras que el otro se selecciona entre OH, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> u OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>,
- 50
- de forma totalmente preferente,

cuando  $R^9$ ,  $R^{11}$  y  $R^{13}$  corresponden a H, uno de  $R^{10}$  o  $R^{12}$  también corresponde a H, mientras que el otro se selecciona entre Cl, F, OH, SH,  $CF_2H$ ,  $CF_3$ ,  $OR^{14}$  o  $SR^{14}$ , preferiblemente OH u  $OR^{14}$ , en particular OH u O-alquilo( $C_{1-3}$ ), preferiblemente OH u  $OCH_3$ .

5 En este contexto es aplicable, en particular para los compuestos del grupo b), que se utilizan compuestos de la fórmula II que están presentes en forma de diastereoisómeros con la configuración relativa IIa



IIa

en particular en mezclas con una mayor proporción de este diastereoisómero en comparación con el otro diastereoisómero, o como diastereoisómero puro.

10 En este contexto es aplicable, en particular para los compuestos del grupo b), que se utiliza un compuesto A seleccionado entre el siguiente grupo:

- (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diol,
  - (+)-(1R,3R,6R)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diol,
  - (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-hidroxifenil)ciclohexano-1,3-diol,
  - (1RS,3SR,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diol,
  - 15 • (+)-(1R,2R,5S)-3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-5-metilciclohexil)fenol o
  - (1RS,2RS,5RS)-3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-5-trifluorometilciclohexil)fenol,
- preferiblemente en forma de clorhidrato.

Aquí se describe una combinación donde el compuesto A del grupo b) se selecciona entre compuestos de la fórmula III, en la que:

20 X se selecciona entre OH, F, Cl,  $OC(O)CH_3$  o H, preferiblemente OH, F, o H, en particular F o H, y/o

$R^9$  a  $R^{13}$ , debiendo 3 o 4 de los grupos  $R^9$  a  $R^{13}$  corresponder a H, se seleccionan, independientemente entre sí, entre H, Cl, F, OH,  $CF_2H$ ,  $CF_3$  o alquilo( $C_{1-4}$ ) saturado y no sustituido, lineal o ramificado;  $OR^{14}$  o  $SR^{14}$ , seleccionándose  $R^{14}$  entre alquilo( $C_{1-3}$ ) saturado y no sustituido,

25 o  $R^{12}$  y  $R^{11}$  forman un anillo 3,4-OCH=CH,

en particular caracterizado porque

30 cuando  $R^9$ ,  $R^{11}$  y  $R^{13}$  corresponden a H, uno de  $R^{10}$  y  $R^{12}$  también corresponde a H, mientras que el otro se selecciona entre Cl, F, OH,  $CF_2H$ ,  $CF_3$ ,  $OR^{14}$  o  $SR^{14}$ , preferiblemente OH,  $CF_2H$ ,  $OR^{14}$  o  $SCH_3$ , en particular OH u O-alquilo( $C_{1-3}$ ), preferiblemente OH u  $OCH_3$ ,

o,

35 cuando  $R^9$  y  $R^{13}$  corresponden a H y  $R^{11}$  corresponde a OH,  $OCH_3$ , Cl o F, preferiblemente Cl, uno de  $R^{10}$  y  $R^{12}$  también corresponde a H, mientras que el otro corresponde a OH,  $OCH_3$ , Cl o F, preferiblemente Cl,

o,

cuando  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  corresponden a H,  $R^{11}$  se selecciona entre  $CF_3$ ,  $CF_2H$ , Cl o F, preferiblemente F,

o,

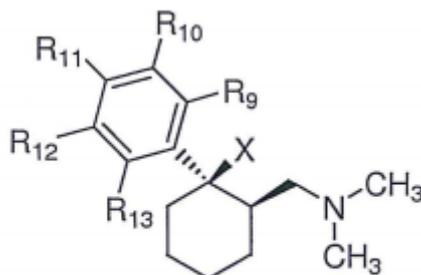
cuando  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{12}$  corresponden a H, uno de  $R^9$  y  $R^{13}$  también corresponde a H, mientras que el otro se selecciona entre OH,  $OC_2H_5$  u  $OC_3H_7$ ,

de forma totalmente preferible,

5

cuando  $R^9$ ,  $R^{11}$  y  $R^{13}$  corresponden a H, uno de  $R^{10}$  o  $R^{12}$  también corresponde a H, mientras que el otro se selecciona entre Cl, F, OH, SH,  $CF_2H$ ,  $CF_3$ ,  $OR^{14}$  o  $SR^{14}$ , preferiblemente OH u  $OR^{14}$ , en particular OH u O-alquilo( $C_{1-3}$ ), preferiblemente OH u  $OCH_3$ .

En este contexto es aplicable, en particular para los compuestos del grupo c), que se utilizan compuestos de la fórmula II que están presentes en forma de diastereoisómeros con la configuración relativa IIIa



IIIa

10

en particular en mezclas con una mayor proporción de este diastereoisómero en comparación con el otro diastereoisómero, o como diastereoisómero puro.

En este contexto es aplicable, en particular para los compuestos del grupo c), que se utiliza un compuesto A seleccionado entre el siguiente grupo:

15

- (+)-(1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-1-fluorociclohexil)fenol,
- (+)-(1S,2S)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol o
- (-)-(1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol, preferiblemente en forma de clorhidrato.

20

En una forma de realización preferente, para la combinación según la invención es aplicable que el inhibidor de la COX II (compuesto B) se selecciona entre celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib, parecoxib, etodolaco, meloxicam o nimesulida, en particular celecoxib o rofecoxib.

Las combinaciones de principios activos según la invención son toxicológicamente inocuas, de modo que otro objeto de la invención es un medicamento que contiene una combinación de principios activos según la invención, y en caso dado aditivos y/o auxiliares o principios activos adecuados.

25

En el sentido de esta invención, aditivos y/o auxiliares adecuados son aquellas sustancias del estado actual de la técnica conocidas por los especialistas para la obtención de formulaciones galénicas. La selección de estos auxiliares y la cantidad a utilizar de los mismos depende de la forma de administración del medicamento, es decir, vía oral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal o local. Para la administración oral son adecuados los preparados en forma de pastillas, pastillas masticables, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos o jarabes; y para la administración parenteral, tópica y por inhalación son adecuadas las soluciones, suspensiones, preparados secos de fácil reconstitución y espráis. Otra posibilidad son supositorios para la administración rectal. La utilización en un depósito en forma disuelta, en una lámina de soporte o en un parche, dado el caso añadiendo agentes promotores de la penetración en la piel, son ejemplos de formas adecuadas de administración percutánea. Como ejemplos de auxiliares y aditivos para las formas de administración oral se mencionan disgregantes, lubricantes, aglutinantes, materiales de carga, productos desmoldeantes, dado el caso disolventes, saborizantes, azúcares, en particular ve hículos, diluyentes, colorantes, antioxidantes, etc. Para los supositorios se pueden utilizar, entre otros ingredientes, ceras o ésteres de ácidos grasos, y para los medios de administración parenteral se pueden emplear vehículos, conservantes, agentes auxiliares de suspensión, etc. La cantidad de principio activo a administrar al paciente varía en función del peso del paciente, del tipo de administración y de la gravedad de la enfermedad. Las formas de preparación utilizables vía oral, rectal o percutánea pueden liberar el compuesto según la invención de forma retardada. En el caso de la indicación según la invención son especialmente preferentes las formulaciones de liberación retardada correspondientes, en particular en forma de un preparado "once-daily", que sólo debe tomarse una vez al día.

45

Además son preferentes los medicamentos que contienen al menos entre un 0,05 y un 90,0% de la combinación de principios activos, en particular en dosis eficaces bajas para evitar efectos secundarios o

analgésicos. Normalmente se administran de 0,1 a 5.000 mg/kg, en particular de 1 a 500 mg/kg, preferiblemente de 2 a 250 mg/kg de peso corporal, de la combinación. No obstante, también es preferible y usual la administración de 0,01 - 5 mg/kg, preferiblemente de 0,03 a 2 mg/kg, en particular de 0,05 a 1 mg/kg de peso corporal.

- 5 Auxiliares pueden ser, por ejemplo, agua, etanol, 2-propanol, glicerina, etilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glucosa, fructosa, lactosa, sacarosa, dextrosa, melaza, 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 arábica, alginatos, dextrano, ácidos grasos saturados e insaturados, ácido esteárico, 10 estearato de magnesio, estearato de cinc, estearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, aceites comestibles, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de soja, lecitina, lactato sódico, polioxietileno y polioxipropileno ésteres de ácidos grasos, sorbitano ésteres de ácidos grasos, ácido sórbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido tánico, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, óxido de magnesio, óxido de cinc, dióxido de silicio, óxido de titanio, dióxido de titanio, sulfato de 15 magnesio, sulfato de cinc, sulfato de calcio, potasa, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, bromuro de potasio, yoduro de potasio, talco, caolín, pectina, crospovidona, agar y bentonita.

- La producción de los medicamentos y de las composiciones farmacéuticas según la invención se realiza con ayuda de medios, dispositivos, métodos y procedimientos bien conocidos en la técnica actual de la formulación farmacéutica, tal como se describen por ejemplo en "Remington's Pharmaceutical Sciences", editores A.R. Gennaro, 17. Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), en particular tomo 8, 20 capítulos 76 a 93.

- Por ejemplo, para una formulación sólida, como una pastilla, el principio activo del medicamento se puede granular con un soporte farmacéutico, por ejemplo ingredientes convencionales para pastillas como almidón de maíz, 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 contenga principio activo en una distribución homogénea. Por el concepto "distribución homogénea" se entiende aquí que el principio activo está distribuido uniformemente por toda la composición, de modo que ésta se puede dividir sin más en formas de dosificación unitaria de igual eficacia, como pastillas, 25 píldoras o cápsulas. A continuación, la composición sólida se divide en formas de dosificación unitaria. Las pastillas o píldoras del medicamento según la invención o de las composiciones según la invención también se pueden revestir o componer de otro modo para preparar una forma de dosificación con liberación retardada. Productos de revestimiento adecuados son, entre otros, ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y/o acetato de celulosa.

- Dado que se ha comprobado que resulta especialmente preferente administrar el inhibidor de la COX II antes de la administración del analgésico elegido (compuesto A), en particular al menos 30 minutos, preferiblemente 1 hora antes, son especialmente preferentes las formulaciones galénicas con un perfil de liberación correspondiente. Un ejemplo de ello podría ser, por ejemplo, un sistema de liberación impulsado por ósmosis para alcanzar una liberación retardada del compuesto A con un revestimiento que contiene el inhibidor de la COX II y que, correspondientemente, se libera antes. En un sistema de liberación de este tipo, 40 preferiblemente oral, al menos una superficie, preferiblemente todas las superficies, del sistema de liberación, preferiblemente la(s) que está(n) en contacto o podría(n) estar en contacto con el medio de liberación, está(n) provista(s) de un revestimiento semipermeable, preferiblemente de un revestimiento semipermeable, de modo que la(s) superficie(s) es/son permeable(s) para el medio de liberación y, en cambio, es/son esencialmente impermeable(s), preferiblemente impermeable(s) por completo, para el principio activo, el compuesto A, presentando la(s) superficie(s) y/o en caso dado el revestimiento al menos una abertura para la liberación del principio activo, el compuesto A. Además, precisamente la(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 inhibidor de la COX II. Preferiblemente, por este concepto se debe entender un sistema en forma de pastilla con una 45 abertura de salida, un núcleo de medicamento osmótico, una membrana semipermeable y una parte polimérica que ejerce presión. Un buen ejemplo preferente para un sistema de este tipo es el sistema OROS® de ALZA Corporation, EE.UU., cuya presencia en Internet u otras informaciones de producto contienen detalles sobre el sistema OROS®. También se trata en particular del sistema OROS® Push-Pull™, el sistema OROS® Delayed Push-Pull™, el sistema OROS® Multi-Layer Push-Pull, el sistema OROS® Push-Stick o también, en determinados planteamientos, el L-OROS™. En las patentes US 55 4.765.989, US 4.783.337 y US 4.612.008, cuyo contenido completo forma parte de la descripción de esta invención, se describen formas de realización y ejemplos de la producción concreta de sistemas de liberación impulsados por ósmosis.

- Otro ejemplo es una pastilla de matriz de gel, como los productos desarrollados por Penwest Pharmaceuticals (por ejemplo bajo el nombre TimeRX). Los documentos US 5.330.761, US 5.399.362, US 5.472.711 y US 60 5.455.046 incluyen ejemplos adecuados. Es particularmente adecuada una formulación de matriz retardante con una distribución heterogénea de la combinación de principios activos, encontrándose el inhibidor de la

COX II en mayor cantidad en el área exterior (la parte que más rápidamente entra en contacto con el medio de liberación) de la matriz, y encontrándose el analgésico elegido (compuesto A) en mayor cantidad en el interior de la matriz. Al entrar en contacto con el medio de liberación, la capa de matriz exterior se hincha primero (y de forma relativamente rápida) y libera en primer lugar el inhibidor de la COX II, seguido por la liberación claramente retardada del compuesto A. Ejemplos de una matriz correspondiente son matrices con un 1 a un 80% en peso de uno o más polímeros hidrófilos o hidrófobos como formadores de matriz aceptables. En el documento DE 33 09 516 A1 se describe otro ejemplo de una matriz adecuada.

Otro objeto de la invención es la utilización de una combinación de principios activos según la invención para el tratamiento del dolor, en particular dolor neuropático, agudo, crónico, visceral o por cáncer.

La invención se refiere además a un procedimiento para el tratamiento del dolor en el que se utiliza la combinación de principios activos según la invención.

Otro objeto preferente de la invención es una terapia, en particular un esquema de terapia en el que, para el tratamiento del dolor, el inhibidor de la COX II se administra antes de la administración del analgésico elegido (compuesto A), ya que se ha comprobado que esto es especialmente favorable. En este contexto es especialmente favorable una administración del inhibidor de la COX II al menos 30 minutos, preferiblemente 1 hora antes de la administración del compuesto A. Esto puede llevarse a cabo por ejemplo directamente por el médico, pero también (por ejemplo de acuerdo con las instrucciones del médico) por el propio paciente. La combinación de principios activos también se puede encontrar separada en diferentes preparados medicinales, en particular también en diferentes envases de medicamento. Una forma de realización posible y también favorable de esta invención sería un *kit* en el que los principios activos de la combinación de principios activos según la invención están separados físicamente, pero se encuentran en una misma presentación, por ejemplo un envase de medicamento. Correspondientemente, un "kit" de este tipo también es una forma de realización preferente de la invención.

### Ejemplos

Los siguientes ejemplos explican la invención sin que su objeto esté limitado a los mismos.

#### Ejemplo 1: Efecto supraaditivo en el ensayo de Randall-Selitto

A continuación se muestra una lista de los compuestos analizados en cuanto a su eficacia. La numeración se utiliza en los ejemplos y en las figuras:

Compuesto A:

Nombre	Compuesto nº
Clorhidrato de (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol	1
Clorhidrato de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol	2
Clorhidrato de (1S,2S)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol	3
Clorhidrato de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-(metoxifenil)ciclohexano-1,3-diol	4

30

Inhibidores de la COX II:

Nombre	Compuesto nº
Celecoxib	101
Rofecoxib	102
Celecoxib en forma del medicamento acabado CELEBREX®	103
Rofecoxib en forma del medicamento acabado VIOXX®	104

Figuras 1 y 2: Efecto supraaditivo de la combinación del compuesto analgésico elegido nº 2 (compuesto A) con los inhibidores de la COX II en el ensayo de Randall-Selitto descrito más abajo en caso de aplicación diferida en el tiempo. Los inhibidores de la COX (compuestos 104 o 103) fueron administrados p.o. a ratas 1 hora antes de la administración del compuesto nº 2. AUD = área bajo los datos ("Area under Data"). %MPE = % del efecto máximo posible ("Maximal Possible Effect"), siendo el efecto máximo posible = 100%.

Figura 3: Efecto supraaditivo de la combinación del compuesto analgésico elegido nº 4 (compuesto A) con el compuesto inhibidor de la COX II nº 103 en el ensayo de Randall-Selitto en caso de aplicación diferida en el tiempo dentro de un período de 75 a 90 minutos después de la administración del compuesto 4. El inhibidor de la COX fue administrado p.o. a ratas 1 hora antes de la administración del compuesto nº 4.

Figura 4: Efecto supraaditivo de la combinación del compuesto analgésico elegido nº 1 (compuesto A) con el compuesto inhibidor de la COX II nº 103 en el ensayo de Randall-Selitto en caso de aplicación diferida en el tiempo. Además, la duración del efecto antinociceptivo se prolonga claramente en el caso de la combinación del compuesto nº 103 y el compuesto nº 1. El inhibidor de la COX fue administrado p.o. a ratas 1 hora antes de la administración del compuesto nº 1.

Figura 5: Efecto supraaditivo de la combinación del compuesto analgésico elegido nº 3 (compuesto A) con el compuesto inhibidor de la COX II nº 103 en el ensayo de Randall-Selitto en caso de aplicación diferida en el tiempo. Además, la duración del efecto antinociceptivo se prolonga claramente en el caso de la combinación del compuesto nº 103 y el compuesto nº 3. El inhibidor de la COX fue administrado p.o. a ratas 1 hora antes de la administración del compuesto nº 3.

5

#### **Ejemplo 2: Ensayo *writhing* (retorcimiento) en ratones**

El ensayo *writhing* constituye una modificación del método de Schmauss C y Yaksh TL, J Pharmacol Exp Ther 228: 1-12 (1984) y un modelo de dolor agudo.

Los animales reciben como estímulo de dolor ácido acético al 9% administrado vía intraperitoneal. Éste es administrado 30 minutos (sustancia de ensayo p.o.) o 10 minutos (sustancia de ensayo i.v.) después de la administración de la sustancia de ensayo. Se registran las reacciones *writhing* inducidas por dolor 10-35 minutos después de la administración del ácido acético. Dado que la rata raras veces muestra la reacción *writhing* clásica del ratón, sino otras manifestaciones de dolor muy claras, la evaluación tiene lugar mediante una clasificación por puntuaciones. Así, en la evaluación se incorporan manifestaciones de dolor como por ejemplo inclinación oblicua del cuerpo con el animal de pie, frotamiento frecuente de la tripa o arqueado de la espalda sin estiramiento de las extremidades posteriores.

15

Los animales tratados con la sustancia se comparan con un grupo de control, que recibió una solución fisiológica de sal común. El tamaño de los grupos es de 10 animales (n = 10).

La Tabla 1 muestra el resultado de la combinación de principios activos del compuesto nº 2 con los inhibidores de la COX II 101, 102, 103 y 104.

20

#### **Ejemplo 3: Ensayo de formalina**

El ensayo de formalina (Dubuisson, D. and Dennis, S.G., 1977, Pain, 4, 161 - 174) constituye un modelo de dolor agudo y también de dolor crónico. En las investigaciones aquí presentadas se evaluó el componente de dolor crónico.

Mediante una única inyección de formalina en la parte dorsal de una pata trasera se induce una reacción nociceptiva bifásica en animales de ensayo con libertad de movimiento, que se registra mediante la observación de tres patrones de comportamiento que se diferencian muy claramente entre sí.

25

La formalina se administra en un volumen de 20 µl y una concentración de un 1% vía subcutánea en la parte dorsal de la pata trasera derecha de cada animal. Los cambios de comportamiento específicos, como levantamiento y sacudida de la pata, desplazamiento del peso del animal y reacciones de lametones y mordiscos, se observan y registran continuamente hasta 60 minutos después de la administración de formalina. Los cambios de comportamiento se ponderan de modo diferente (puntuación 0-3) y se calcula un índice de dolor (*Pain-Rate*, PR) mediante la siguiente fórmula:

30

$$PR = [(T_0 \times 0) + (T_1 \times 1) + (T_2 \times 2) + (T_3 \times 3)] / 180.$$

En este contexto, T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> y T<sub>3</sub> corresponden en cada caso al tiempo en segundos en el que el animal ha mostrado los comportamientos 0, 1, 2 o 3. El tamaño de los grupos es de 10 animales (n = 10).

35

La Tabla 1 muestra el resultado de la combinación de principios activos del compuesto nº 2 con los inhibidores de la COX II 101, 102, 103 y 104.

#### **Ejemplo 4: Ensayo de Randall-Selitto**

El ensayo de Randall-Selitto según Randall y Selitto (Arch. Int. Pharmacodyn., 1957, 111:409-419) constituye un modelo de dolor crónico.

40

Mediante inyección de 0,1 ml de una suspensión de levadura de panadería vía ventral en una pata trasera se induce un edema, sobre el que 4 horas después se genera dolor mediante una presión continua creciente con un punzón (diámetro de punta 2 mm). El valor de medición a determinar, y al mismo tiempo también el punto final del ensayo de dolor, es la presión a la que se produce una reacción de vocalización del animal. Se calcula el efecto máximo posible porcentual ("maximal possible effect" %MPE). En este contexto, la presión máxima del punzón es de 250 g. El tamaño de los grupos es de n = 10.

45

Los resultados de los ensayos se muestran en las Figuras 1 a 4 y en las siguientes Tablas 1 a 4.

#### **Evaluación:**

El cálculo del valor aditivo teórico tiene lugar mediante la adición de los valores medios de los análisis individuales de la sustancia de ensayo y el inhibidor de la COX II. La desviación estándar correspondiente del valor medio aditivo teórico se calculó a partir de la adición de las varianzas.

50

Los analgésicos elegidos (compuesto A) mostraron en todos los modelos animales arriba indicados una inhibición de intensidad media a fuerte de la nocicepción o de la hiperalgesia.

5 La administración simultánea de un inhibidor selectivo de la COX II (rofecoxib o celecoxib) con el compuesto 1 condujo en los ensayos citados, es decir, en el dolor agudo, en el dolor crónico y en el dolor inflamatorio (Tabla 1), a un aumento de la eficacia en comparación con el efecto teórico calculado puramente aditivo. Se ha de destacar un efecto supraaditivo que aumenta claramente el efecto en el caso de la administración diferida en el tiempo de inhibidor de la COX II y los compuestos analgésicos seleccionados (compuesto A) nº 1, 4, 2 y 3 (ensayo de Randall-Selitto). En estos ensayos se administró rofecoxib o celecoxib una hora antes de la administración del analgésico elegido (compuesto A). En algunos análisis se administró rofecoxib en forma del preparado acabado Vioxx y celecoxib en forma de Celebrex.

10 En la siguiente tabla (Tabla 1) se resumen los resultados de análisis seleccionados, en este caso por ejemplo con el compuesto nº 1. Combinación de relación fija: dosificación equiefectiva de las dos sustancias, calculada a partir de la relación de los valores ED50 correspondientes. Combinación de dosis fija: dosificaciones fijas de las sustancias correspondientes.

15

Tabla 1:

Ensayo (modelo animal)	Comp. nº / combinación (comp. A + COX II)	Tipo de administra.	Relación compuesto A (1) respecto al inhibidor de la COX II (2)	Dosificación del compuesto A (1) y del inhibidor de la COX II (2) [mg/kg]	% de efecto / ED <sub>50</sub> [mg/kg] del compuesto A	% de efecto / ED <sub>50</sub> [mg/kg] del inhibidor de la COX II	% de efecto / ED <sub>50</sub> [mg/kg] de la comb. (valor aditivo teórico)	% de efecto / ED <sub>50</sub> [mg/kg] de la comb. (valor experimental)
Combinación de relación fija								
Writhing (rata)	2 + 102	p.o.	1	-	ED <sub>50</sub> : 33,0	ED <sub>50</sub> : 60,1	ED <sub>50</sub> : 47,0	ED <sub>50</sub> : 23,3
Ensayo de formalina (ratón)	2 + 101	p.o.	47,3	-	ED <sub>50</sub> : 34,6	ED <sub>50</sub> : 38,5	ED <sub>50</sub> : 36,5	ED <sub>50</sub> : 22,8
Ensayo de formalina (rata)	2 + 101	p.o.	10,5	-	ED <sub>50</sub> : 18,0	ED <sub>50</sub> : 154	ED <sub>50</sub> : 86,0	ED <sub>50</sub> : 60,6
Combinación de dosis fija								
Randall-Selitto (rata)	2 + 104	p.o.	-	31	13,3	11,2	24,5	29,7
Randall-Selitto (rata)	2 + 101	p.o.	-	31	13,3	9,8	23,1	29,6
Combinación de dosis fija (administración diferida en el tiempo; inhibidor de la COX. 1 hora antes del compuesto A)								
Randall-Selitto (rata)	2 + 104	p.o.	-	31	20,0	13,0	33,0	45,7
Randall-Selitto (rata)	2 + 104	p.o.	-	46	32,6	13,0	45,6	59,8
Randall-Selitto (rata)	2 + 103	p.o.	-	31	20,0	17,3	37,3	60,9
Randall-Selitto (rata)	2 + 103	p.o.	-	46	32,6	17,3	49,9	86,1

La Tabla 2 muestra los ensayos según el ejemplo 4 con el compuesto n° 4.

Tabla 2:

Ensayo (modelo animal)	Comp. n° / combinación (comp. A +COX II)	Tipo de adminis.	Relación compuesto A (1) respecto al inhibidor de la COX II (2)	Dosificación del compuesto A (1) y del inhibidor de la COX II (2) [mg/kg]	% de efecto / ED50 [mg/kg] del compuesto A	% de efecto / ED50 [mg/kg] del inhibidor de la COX II	% de efecto / ED50 [mg/kg] combinación (valor aditivo teórico)	% de efecto / ED50 [mg/kg] combinación (valor experimental)
	Combinación de dosis fija (administración diferida en el tiempo; inhibidor de la COX. 1 hora antes del compuesto A)							
Randall-Selitto (rata)	4 + 103	p.o.	-	1: 68,1 2: 215	85,4 15 - 75 min*	16,7 15 - 75 min	102,1 15 - 75 min	109,3 15 - 75 min
Randall-Selitto (rata)	4 + 103	p.o.	-	1: 68,1 2: 215	45,2 75 - 90 min*	8,0 75 - 90 min	53,2 75 - 90 min	68,5 75 - 90 min

\* = período de tiempo evaluado después de la administración del compuesto n° 4 (véase la Figura 2)

La Tabla 3 muestra los ensayos según el ejemplo 4 con el compuesto nº 1.

Tabla 3:

Ensayo (modelo animal)	Comp. nº / combin. (comp. A + COX II)	Tipo de administ.	Relación comp. A (1) respecto al inhibidor de la COX II (2)	Dosificación del compuesto A (1) e inhibidor de COX II (2) [mg/kg]	% de efecto / ED50 [mg/kg] de comp. A	% de efecto / ED50 [mg/kg] de inhibidor de COX II	% de efecto / ED50 [mg/kg] de comb. (valor aditivo teórico)	% de efecto / ED50 [mg/kg] de comb. (valor experimental)
Combinación de dosis fija (administración diferida en el tiempo; inhibidor de la COX, 1 hora antes del compuesto A)								
Randall-Selitto (rata)	1 + 103	p.o.	-	46,4	26,2	8,9	35,1	84,1

La Tabla 4 muestra los ensayos según el ejemplo 4 con el compuesto nº 3.

Tabla 4:

Ensayo (modelo animal)	Compuesto nº / combinación (comp. A + COX II)	Tipo de administ.	Relación comp. A (1) respecto al inhibidor de COX II (2)	Dosificación del compuesto A (1) y del inhibidor de COX II (2) [mg/kg]	% de efecto / ED50 [mg/kg] del compuesto A	% de efecto / ED50 [mg/kg] del inhibidor de la COX II	% de efecto / ED50 [mg/kg] combinación (valor aditivo teórico)	% de efecto / ED50 [mg/kg] combinación (valor experimental)	
			1: 2:	1: 2:					
	Combinación de dosis fija (administración diferida en el tiempo; inhibidor de la COX, 1 hora antes del compuesto A)								
Randall-Selitto (rata)	3 + 103	p.o.	-	21,5	215	22,8	8,9	31,7	96,4

**Ejemplo 6: Forma de administración parenteral**

10 g de clorhidrato de (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol y 20 g de Celecoxib se disuelven en 1 litro de agua para inyección a temperatura ambiente y a continuación se ajusta a condiciones isotónicas mediante adición de NaCl.

**Reivindicaciones**

- 5 1. Combinación de principios activos formada por al menos un compuesto A analgésico y al menos un inhibidor de la COX II, caracterizada porque el inhibidor de la COX II se selecciona entre celecoxib o rofecoxib, seleccionándose el compuesto A entre: clorhidrato de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol y clorhidrato de (1S,2S)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, en la forma representada o en forma de sus ácidos o sus bases, o en forma de sus sales, en particular de sales fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular de hidratos.
2. Medicamento que contiene una combinación de principios activos según la reivindicación 1, y en caso dado aditivos y/o auxiliares adecuados u otros principios activos.
- 10 3. Utilización de una combinación de principios activos según una de las reivindicaciones 1 o 2 para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular dolor neuropático, agudo, crónico, visceral o por cáncer.
4. Utilización según la reivindicación 3, caracterizada porque el dolor se selecciona entre dolor inflamatorio.

**Figura 1**

**Compuesto n° 2 1 h después del compuesto n° 104**

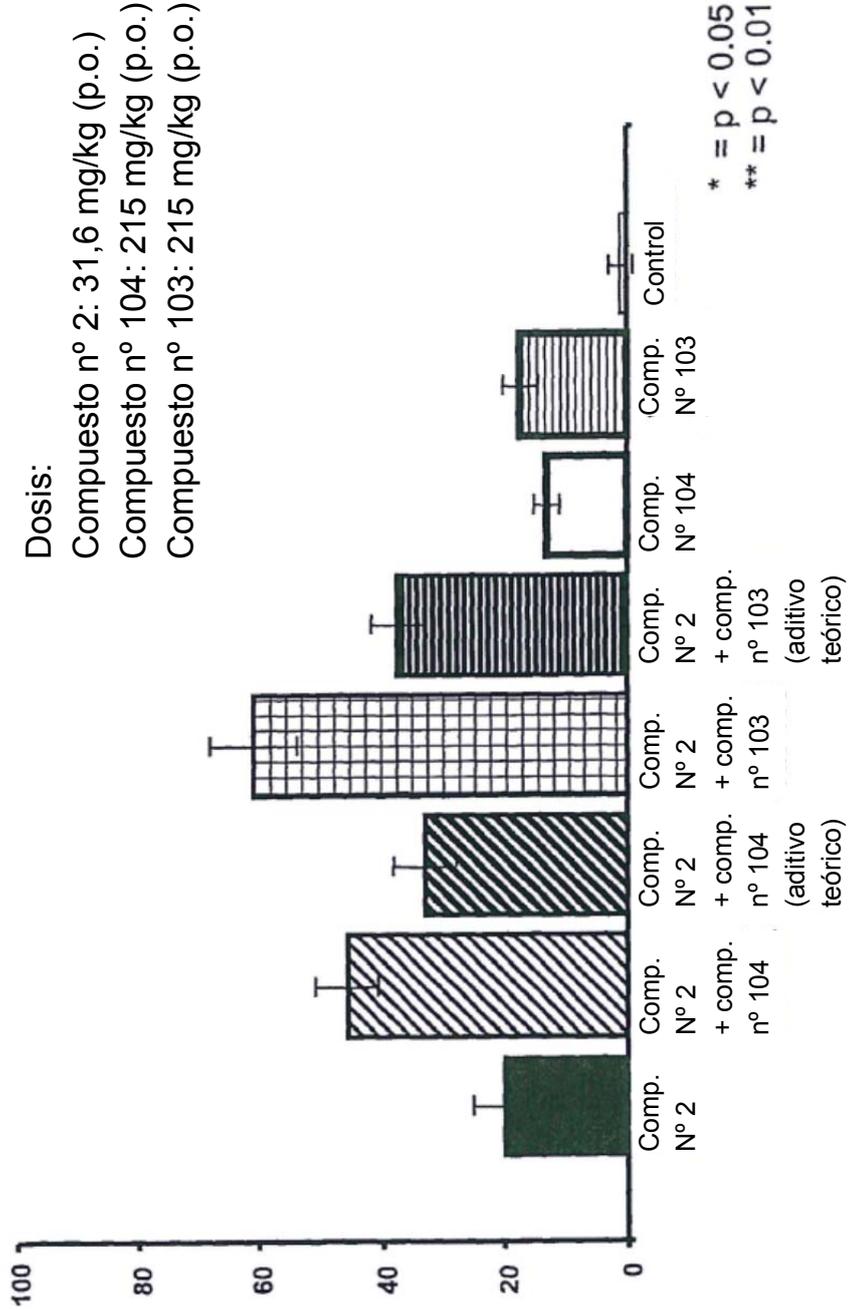
**AUD [%]**

Área bajo los datos

[%MPE \* 75 (15 - 90) min]

**Compuesto n° 2 1 h después del compuesto n° 103**

Dosis:  
 Compuesto n° 2: 31,6 mg/kg (p.o.)  
 Compuesto n° 104: 215 mg/kg (p.o.)  
 Compuesto n° 103: 215 mg/kg (p.o.)



\* = p < 0.05  
 \*\* = p < 0.01

**Figura 2**

**Compuesto nº 2 1 h después del compuesto nº 104**  
**Compuesto nº 2 1 h después del compuesto nº 103**

AUD [%]

Área bajo los datos

[%MPE \* 75 (15 - 90) min]

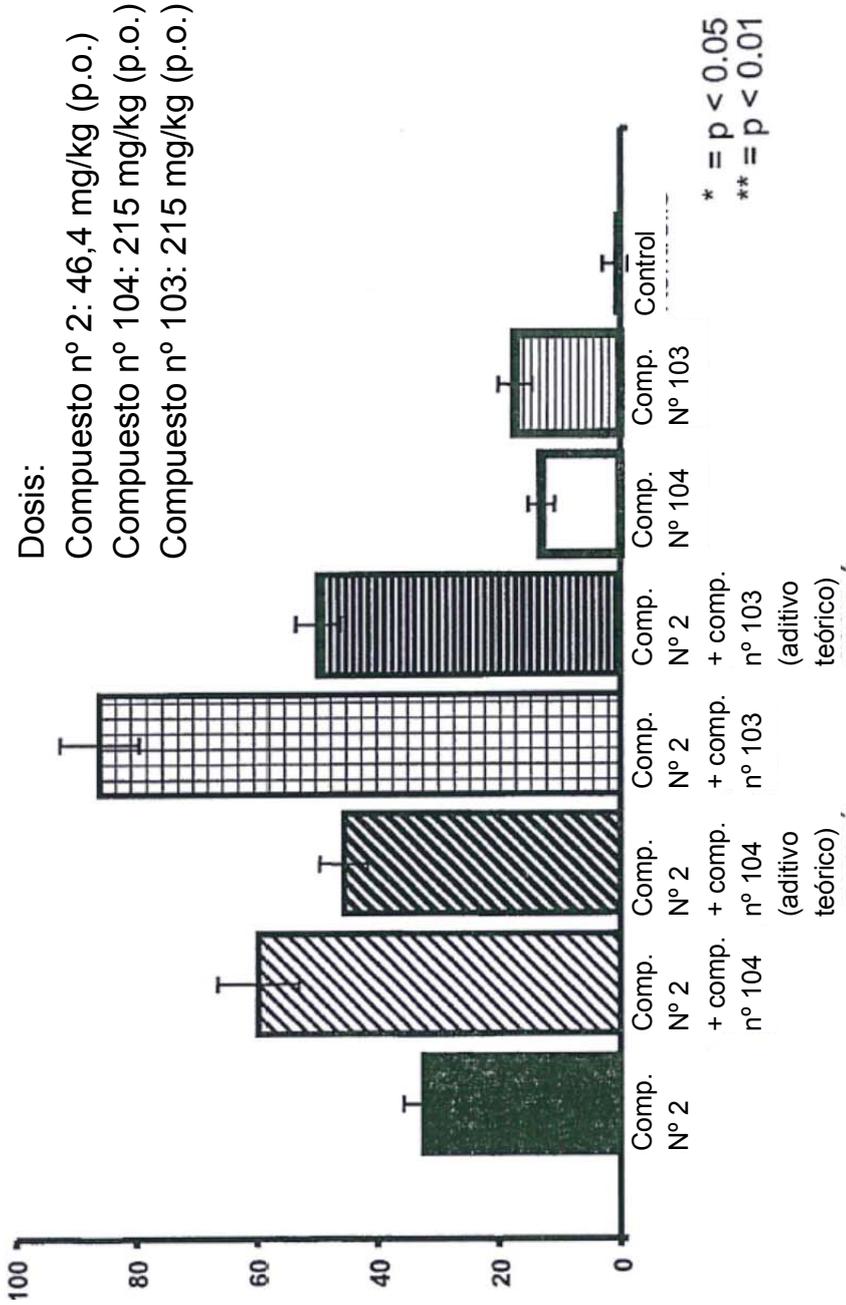
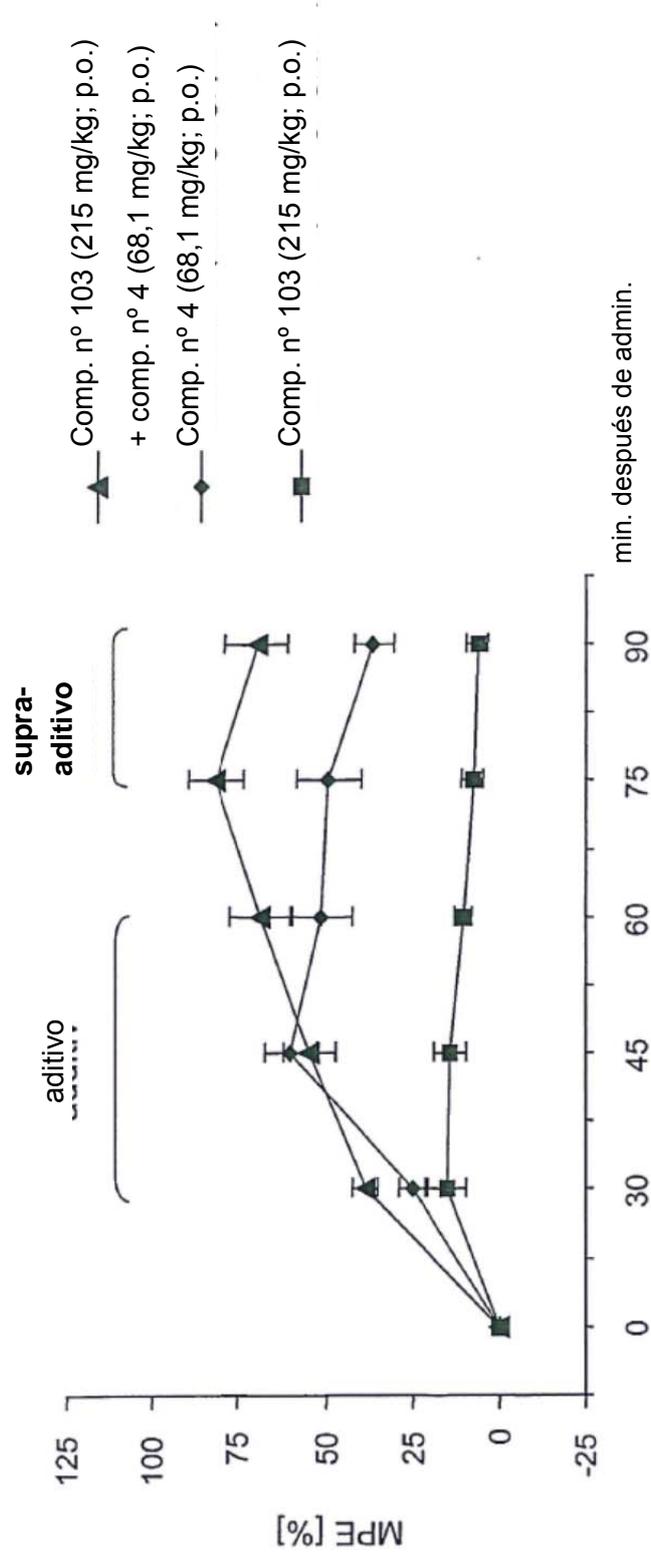


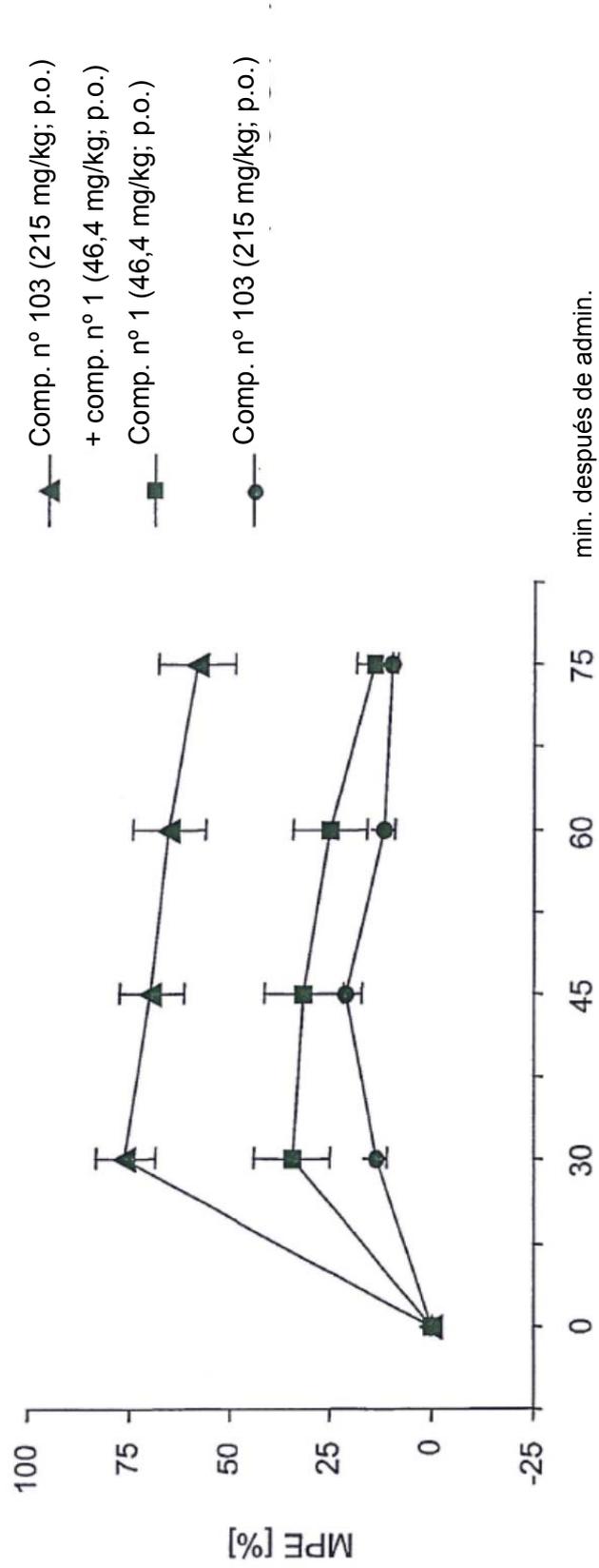
Figura 3

Compuesto n° 4 + n° 103



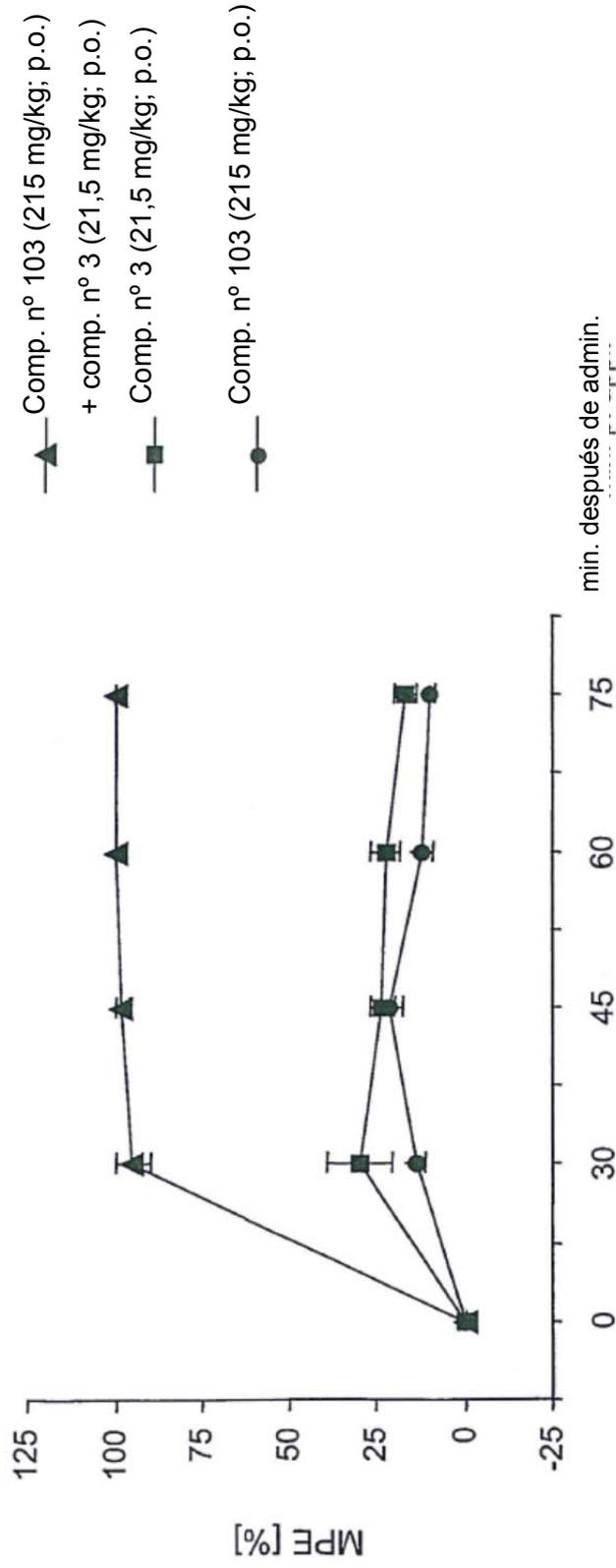
Utilización del compuesto n° 103 60 minutos antes de la utilización del compuesto n° 4

**Figura 4**  
**Compuesto n° 1 + n° 103**



Utilización del compuesto n° 103 60 minutos antes de la utilización del compuesto n° 1

**Figura 5**  
**Compuesto n° 3 + n° 103**



Utilización del compuesto n° 103 60 minutos antes de la utilización del compuesto n° 3