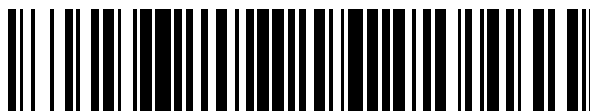


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 648 225**

51 Int. Cl.:

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61K 31/4418** (2006.01)

**A61K 31/517** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.07.2008 PCT/EP2008/059296**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.01.2009 WO09010529**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.07.2008 E 08775119 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017 EP 2178562**

54 Título: **Combinaciones sinérgicas de antagonistas de VR-1 e inhibidores de COX-2**

30 Prioridad:

**18.07.2007 EP 07112679**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.12.2017**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)  
Lichtstrasse, 35  
4056 Basel , CH**

72 Inventor/es:

**FOX, ALYSON;  
NASH, MARK;  
SOHAL, BINDI y  
LILLEY, ELLIOT**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 648 225 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

Combinaciones sinérgicas de antagonistas de VR-1 e inhibidores de COX-2

La presente invención se refiere a una combinación de un antagonista del receptor vaniloide (receptor de VR-1, TRPV1 o capsaicina) (4-(7-hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-ilo)-benzonitrilo) y un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID), diclofenaco, para uso en el tratamiento del dolor inflamatorio.

El documento WO2004056394 describe combinaciones de antagonistas de VR-1 y NSAID, tales como inhibidores de COX-2. La solicitud describe la capacidad del antagonista de VR-1 en la combinación para reducir la dosis terapéutica requerida del NSAID y de ese modo reducir la propensión a cualquier efecto secundario. La solicitud no divulga ninguna combinación donde se logra un efecto sinérgico o supraaditivo entre los dos componentes. Por lo tanto, existe una necesidad de agentes terapéuticos mejorados que puedan proporcionar un tratamiento eficaz mediante dosis reducidas con efectos secundarios mínimos.

Los presentes inventores han encontrado que ciertas proporciones del antagonista de VR-1 vaniloide 4-(7-hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzonitrilo en combinación con el NSAID diclofenaco sorprendentemente interactúa de forma sinérgica para proporcionar un efecto particularmente beneficioso en el tratamiento del dolor inflamatorio y para aliviar los síntomas asociados con el mismo. Los agentes se pueden administrar de forma simultánea, secuencial o por separado. Esta sinergia permite una reducción en la dosis prospectiva requerida de cada compuesto, lo que conduce a una reducción de los efectos secundarios y a la mejora de la utilidad clínica de los compuestos.

Los NSAID ya se usan para el tratamiento de condiciones asociadas con el dolor y para aliviar los síntomas asociados con el mismo. Sin embargo, los efectos secundarios significativos tales como, entre otros, la erosión gastrointestinal y la insuficiencia renal limitan su uso. La combinación de la presente invención se percibe como particularmente beneficiosa ya que tal combinación permite un mayor alivio de las condiciones asociadas con el dolor inflamatorio y sus síntomas asociados sin comprometer el beneficio terapéutico.

La combinación de la presente invención también puede facilitar el logro del mismo nivel de alivio de las condiciones asociadas con el dolor inflamatorio y sus síntomas asociados como dosis más altas de NSAID administrados solamente mediante el uso de dosis más bajas del NSAID diclofenaco en combinación con el antagonista del receptor VR-1 4-(7-hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzonitrilo y por lo tanto disminuyendo el riesgo de efectos secundarios significativos asociados con el uso de NSAID.

Las combinaciones de la presente invención pueden comprender adecuadamente una cantidad inferior a la máxima del antagonista del receptor vaniloide VR-1 4-(7-hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-ilo)-benzonitrilo o el NSAID diclofenaco. Dichas composiciones están indicadas para proporcionar un efecto beneficioso sobre el dolor inflamatorio y las condiciones asociadas con el mismo.

Cuando se usa aquí, el término cantidad "inferior a la máxima" de un antagonista del receptor vaniloide VR-1 o un NSAID, tal como un inhibidor de la COX-2, significa una cantidad menor que la dosis apropiada no combinada para el agente activo en cuestión, como se describe o se hace referencia en textos de referencia tales como el British National Formulary (BNF), British and US Pharmacopoeias, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (Londres, The Pharmaceutical Press). Una dosis inferior a la máxima adecuada es inferior al 100% y típicamente está en el intervalo de 5-95% de la dosis apropiada no combinada para el agente activo en cuestión, por ejemplo, 75%, 80%, 90% o 95% de la dosis apropiada no combinada para el agente activo en cuestión.

En particular, disminuir la dosis del NSAID mediante el uso de una dosificación inferior a la máxima, en presencia de una dosis completa del antagonista del receptor vaniloide VR-1 también tiene el beneficio de reducir los efectos secundarios asociados con el uso de NSAID.

De manera similar, los efectos secundarios potenciales asociados con los antagonistas de VR-1, por ejemplo, hipertermia (Gavva et al., J Neurosci. Vol 27, No 13, páginas 3366-3374, 2007), pueden reducirse usando una dosificación inferior a la máxima del antagonista de VR-1 en combinación con una dosis sinérgica del NSAID.

La eficacia del fármaco puede evaluarse usando una variedad de modelos preclínicos de dolor somático agudo y crónico tales como, pero sin limitación, el modelo de carragenina (Guilbaud G. & Kayser V. Pain 28 (1987) 99-107) para dolor inflamatorio agudo, el modelo de FCA (adyuvante completo de Freund) (Hay et al., Neuroscience Vol 78, No 3 páginas 843-850, 1997) para el dolor inflamatorio agudo y crónico, o el modelo de CCI (lesión por constricción crónica) (Bennett, GJ & Xie. YK (1988) Pain, 33: 87-107) para el dolor neuropático. Los efectos sobre el dolor visceral pueden evaluarse usando modelos preclínicos tales como el modelo de aceite de mostaza (Laird et al., Pain Vol 92, No 3 páginas 335-342), modelos de hiperalgesia visceral inflamatoria inducida por agentes químicos o

mecánicos (Burton y Gebhart, Brain Res Vol. 672, No 1-2 páginas 77-82) o modelos de hiperalgesia visceral inducida por estrés (Schwetz et al., Vol 286, No 4, página G683-691).

5 Por lo tanto, como un primer aspecto, la presente invención proporciona el uso de 4-(7-hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzocitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor inflamatorio, en combinación sinérgica con diclofenaco.

Se apreciará que la referencia al tratamiento pretende incluir la profilaxis, así como el alivio de los síntomas establecidos.

10 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona 4-(7-hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzocitrilo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación sinérgica con diclofenaco para uso en el tratamiento del dolor inflamatorio.

15 Se indica que los compuestos con actividad biológica como antagonistas de VR-1 son útiles en el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos mediados por VR-1, particularmente el tratamiento o prevención del dolor crónico con un componente inflamatorio tal como artritis reumatoide; dolor de huesos y articulaciones (osteoartritis); dolor posquirúrgico o traumático que incluye dolor dental, por ejemplo, después de la extracción del tercer molar, dolor posterior a una mastectomía y dolor asociado con esguinces o fracturas; dolor musculoesquelético tal como fibromialgia; síndromes de dolor miofascial; dolor de cabeza, incluyendo migraña, cefalea tensional aguda o crónica, cefalea en racimo, dolor temporomandibular y dolor en el seno maxilar; dolor de oído; dolor de episiotomía; quemaduras, y especialmente hiperalgesia primaria asociada a ellas; dolor profundo y visceral, tal como dolor cardíaco, dolor muscular, dolor de ojo, dolor orofacial, dolor abdominal, dolor ginecológico, tal como dismenorrea y dolor de parto; hemorroides; dolor asociado con el tracto urogenital como cistitis y vulvodinia; dolor crónico asociado con lesión de algún nervio y/o enfermedades que afectan el sistema nervioso, tales como dolor neuropático asociado con neuralgia postherpética, neuropatía diabética, neuropatía inducida por quimioterapia, amputaciones ("dolor del miembro fantasma"), atrapamiento del nervio y avulsiones del plexo braquial, lumbalgia, ciática y espondilitis anquilosante, distrofia simpática refleja y otras lesiones nerviosas crónicas; síndromes de dolor regional complejo; 25 glosodinia o síndrome de boca ardiente; dolor en el sistema nervioso central, tal como dolor debido a daño de la médula espinal o del tallo cerebral, esclerosis múltiple o accidente cerebrovascular; gota; dolor por cicatriz; dolor asociado con carcinoma, a menudo denominado dolor canceroso; dolor asociado con neuropatía inducida por virus (por ejemplo, VIH), abuso de alcohol y narcóticos; dolor y otros síntomas asociados con una quemadura solar o por rayos UV, exposición al agonista de VR1 (por ejemplo, capsaicina, ácido, gas lacrimógeno, calor nocivo o aerosol de pimienta), serpiente, araña o picadura de insecto y picadura de medusa.

30 Las combinaciones sinérgicas del antagonista de VR-1 y NSAID descritas por la invención son particularmente útiles como analgésicos para tratar o prevenir el dolor inflamatorio. Se pueden usar para mejorar la condición de un huésped, típicamente de un ser humano, que sufre de dolor inflamatorio. Se pueden emplear para aliviar el dolor inflamatorio en un huésped. Por lo tanto, las combinaciones de la invención se pueden usar como un analgésico para tratar el dolor inflamatorio crónico (por ejemplo, artritis reumatoide (RA) y osteoartritis (OA)).

35 Las sales fisiológicamente aceptables adecuadas de acuerdo con la invención incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos tales como clorhidratos, bromhidratos, fosfatos y sulfatos y con ácidos orgánicos, por ejemplo, tartratos, maleatos, fumaratos, succinatos y sulfonatos.

40 Los compuestos para su uso de acuerdo con la invención se pueden administrar de forma simultánea o secuencial y, cuando la administración es secuencial, se puede administrar primero el antagonista del receptor vaniloide VR-1 o el NSAID.

Cuando la administración es simultánea, la combinación se puede administrar en la misma composición farmacéutica o en una diferente.

45 Los compuestos para su uso de acuerdo con la invención se pueden administrar como materia prima, pero los ingredientes activos se proporcionan preferiblemente en forma de formulaciones farmacéuticas.

50 Los ingredientes activos se pueden usar como formulaciones separadas o como una única formulación combinada. Cuando se combinan en la misma formulación, se apreciará que los dos compuestos deben ser estables y compatibles entre sí y con los otros componentes de la formulación. Por lo tanto, las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se definió anteriormente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable comprenden un aspecto adicional de la invención. Cuando se formulan por separado, pueden proporcionarse en cualquier formulación conveniente, convenientemente de la manera que se conoce para tales compuestos en la técnica.

Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, por ejemplo, por inyección o por comprimido de depósito, intradérmica, intratecal, intramuscular, por ejemplo, por depósito e intravenosa), rectal y tópica (que incluye dérmica, bucal y sublingual) o en una forma adecuada para administración por inhalación o administración por insuflación, aunque la ruta más adecuada puede depender, por ejemplo, de la condición y el trastorno del receptor. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Todos los métodos incluyen la etapa de poner en asociación los compuestos ("ingrediente activo") con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntimamente el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y luego, si es necesario, dando forma al producto en la formulación deseada. Preferiblemente, tales composiciones se formularán para administración oral.

Se apreciará que cuando los dos ingredientes activos se administran independientemente, cada uno puede administrarse por diferentes medios.

Las formulaciones adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, cápsulas lisas o comprimidos (por ejemplo, comprimidos masticables en particular para administración pediátrica) cada una conteniendo una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite.

El ingrediente activo también se puede presentar como un bolo, electuario o pasta.

Un comprimido se puede elaborar mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con otros excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, (por ejemplo, jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago de almidón, polivinilpirrolidona) o hidroximetilcelulosa o rellenos de hidroximetilcelulosa (por ejemplo, lactosa, azúcar, celulosa microcristalina, almidón de maíz, fosfato de calcio o sorbitol), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol o sílice), desintegrantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato de almidón de sodio) o agentes humectantes, tales como laurilsulfato de sodio. Los comprimidos moldeados pueden prepararse mediante moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden recubrirse o marcarse opcionalmente y pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo allí mismo. Los comprimidos pueden recubrirse de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica.

Alternativamente, los compuestos de la presente invención se pueden incorporar en preparaciones líquidas orales tales como suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, por ejemplo. Además, las formulaciones que contienen estos compuestos se pueden presentar como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión tales como jarabe de sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa/azúcar, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes tales como lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábiga; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles) tales como aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos, propilenglicol o alcohol etílico; y conservantes tales como metil o propil p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico. Dichas preparaciones también pueden formularse como supositorios, por ejemplo, que contiene bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Las formulaciones para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, reguladores, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria o múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en una condición de secado por congelación (liofilizado) que requiere solamente la adición de un vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua por inyección, inmediatamente antes de su uso. Pueden prepararse soluciones y suspensiones extemporáneas para inyección a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito previamente.

Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con los vehículos habituales tales como manteca de cacao, grasa dura o polietilenglicol.

Las formulaciones para administración tópica en la boca, por ejemplo, en forma bucal o sublingual, incluyen pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base saborizada tal como sacarosa y goma arábiga o tragacanto, y pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga.

5 Para administración tópica a la epidermis, los compuestos se pueden formular como cremas, geles, ungüentos o lociones o como un parche transdérmico.

10 Los compuestos también se pueden formular como preparaciones de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

Para administración intranasal, los compuestos de la invención pueden usarse, por ejemplo, como un atomizador de líquido, como un polvo o en forma de gotas.

15 Para la administración por inhalación, los compuestos de acuerdo con la invención se administran convenientemente en forma de una presentación de atomizador en aerosol a partir de envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo, 1,1,1,2-trifluoroetano (HFA 134A) y 1,1,1,2,3,3,3-heptapropano (HFA 227), dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Cápsulas y cartuchos, por ejemplo, de gelatina para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse conteniendo una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

20 Además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica con respecto al tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los adecuados para administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

Los expertos en la técnica apreciarán que la referencia en el presente documento al tratamiento se extiende a la profilaxis, así como al tratamiento de enfermedades o síntomas establecidos.

25 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden preparar mediante técnicas convencionales. Cuando se combinan en la misma formulación, por ejemplo, el antagonista vaniloide VR-1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y el NSAID, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se pueden mezclar juntos, si se desea, con excipientes adecuados. Los comprimidos pueden prepararse, por ejemplo, mediante compresión directa de dicha mezcla. Las cápsulas se pueden preparar, por ejemplo, relleno la mezcla junto con excipientes adecuados en cápsulas de gelatina, usando una máquina de llenado adecuada.

30 Las composiciones pueden, si se desea, presentarse en un empaque o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contienen los ingredientes activos. El empaque puede, por ejemplo, comprender una lámina metálica o de plástico, tal como un empaque blíster. Cuando los compuestos están destinados para administración como dos composiciones separadas, estas pueden presentarse, por ejemplo, en forma de un empaque doble.

Las composiciones farmacéuticas también se pueden prescribir al paciente en "empaques para pacientes" que contienen todo el curso del tratamiento en un único empaque, habitualmente un empaque blíster.

40 Los empaques para pacientes tienen una ventaja sobre las prescripciones tradicionales, donde los farmacéuticos dividen un suministro para pacientes de un producto farmacéutico a granel, ya que el paciente siempre tiene acceso al prospecto en el empaque contenido en el empaque para el paciente, que normalmente falta en las prescripciones tradicionales. La inclusión de un prospecto en el empaque ha demostrado mejorar el cumplimiento del paciente con las instrucciones del médico.

45 Se entenderá que la administración de la combinación de la invención por medio de un solo empaque para el paciente, o empaques para los pacientes de cada composición, que incluye un prospecto en el empaque que dirige al paciente al uso correcto de la invención es una característica adicional deseable de esta invención.

50 Se apreciará que la cantidad de un compuesto de la invención requerida para uso en el tratamiento variará con la naturaleza de la condición que se está tratando y la edad y el estado del paciente y será, en última instancia, a discreción del médico o veterinario tratante. En general, sin embargo, las dosis empleadas para el tratamiento humano en adultos típicamente estarán en el intervalo de 0,02-5.000 mg por día, preferiblemente 1-1.500 mg por día. La dosis deseada se puede presentar convenientemente en una sola dosis o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, tal como dos, tres, cuatro o más subdosis por día. Las

formulaciones de acuerdo con la invención pueden contener entre 0,1-99% del ingrediente activo, convenientemente entre 30-95% para comprimidos y cápsulas y 3-50% para preparaciones líquidas.

5 La combinación de la presente invención en una única forma de dosificación es adecuada para administración a cualquier sujeto mamífero, preferiblemente humano. La administración puede ser una vez (o.d.), dos veces (b.i.d.) o tres veces (t.i.d.) al día, adecuadamente b.i.d. o t.i.d., más adecuadamente b.i.d., más adecuadamente o.d.

10 Determinando una interacción sinérgica entre uno o más componentes, el intervalo óptimo para el efecto y los intervalos de dosis absolutas de cada componente para el efecto se pueden medir definitivamente mediante la administración de los componentes sobre diferentes intervalos de relación p/p y dosis a pacientes que requieran del tratamiento. Para los humanos, la complejidad y el costo de llevar a cabo estudios clínicos en pacientes hace poco  
 15 práctico el uso de esta forma de prueba como modelo primario de sinergia. Sin embargo, la observación de sinergia en una especie puede predecir el efecto en otras especies y existen modelos animales, como se describe aquí, para medir un efecto sinérgico y los resultados de tales estudios también pueden usarse para predecir una dosis efectiva e intervalos de relación de concentración en plasma y las dosis absolutas y concentraciones en plasma requeridas  
 20 establecidas entre modelos animales y los efectos observados en el ser humano sugieren que puede demostrarse la sinergia en animales usando mediciones de hiperalgesia o alodinia inducidas por inflamación aguda o crónica (por ejemplo, hiperalgesia mecánica inducida por CFA intraplantar en ratas). Debido a los efectos de meseta en dichos modelos, su valor se evalúa mejor en términos de acciones sinérgicas que en pacientes con dolor neuropático se traducirían en ventajas de ahorro de dosis. Otros modelos en los que los agentes existentes usados para el  
 25 tratamiento del dolor neuropático producen solo una respuesta parcial son más adecuados para predecir el potencial de las combinaciones que actúan sinérgicamente para producir una eficacia máxima incrementada a las dosis máximas toleradas de los dos componentes.

30 Por lo tanto, se proporciona una combinación sinérgica para la administración en humanos que comprende el antagonista del receptor vaniloide VR-1 y NSAID, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en un intervalo de combinación p/p que corresponde a los intervalos absolutos observados en un modelo animal no humano, preferiblemente un modelo de rata, usado principalmente para identificar una interacción sinérgica. Adecuadamente, el intervalo de relación en humanos corresponde a un intervalo no humano seleccionado entre 1 : 50 a 50 : 1 partes en peso, 1 : 50 a 20 : 1, 1 : 50 a 10 : 1, 1 : 50 a 1 : 1, 1 : 20 a 50 : 1, 1 : 20 a 20 : 1, 1 : 20 a 10 : 1, 1 : 20 a 1 : 1, 1 : 10 a 50 : 1, 1 : 10 a 20 : 1, 1 : 10 a 10 : 1, 1 : 10 a 1 : 1, 1 : 1 a 50 : 1, 1 : 1 a 20 : 1 y 1 : 1 a 10 : 1.  
 35 Más adecuadamente, el intervalo en humanos corresponde a un intervalo sinérgico en no humanos de 1 : 10 a 20 : 1 partes en peso.

Preferiblemente, el intervalo en humanos corresponde a un intervalo en no humanos del orden de 1 : 1 a 10 : 1 partes en peso.

35 Para los seres humanos, se pueden usar varios modelos experimentales de dolor en el hombre para demostrar que los agentes con sinergia probada en animales también tienen efectos en el hombre compatibles con esa sinergia. Los ejemplos de modelos humanos que pueden ser adecuados para este propósito incluyen hiperalgesia inflamatoria y eruptiva después de la exposición a UVB (Wilgus TA et al. (2002) Adv Exp Med Biol. 507, páginas 85-92), el modelo de calor/capsaicina (Petersen, KL & Rowbotham, MC (1999) NeuroReport 10, 1511-1516), el modelo de capsaicina i. d (Andersen, O. L., Felsby, S., Nicolaisen, L., Bjerring, P., Jsesn, T. S. & Arendt-Nielsen, L. (1996) Pain 66,51-62), incluido el uso de traumatismos repetidos con capsaicina (Witting, N., Svesson, P., Arendt Nielsen, L. y Jensen, TS (2000) Somatosensory Motor Res. 17, 5-12), y las respuestas de suma o de conclusión (Curatolo, M. et al. (2000) Anestesiología 93, 1517-1530). Con estos modelos, la evaluación subjetiva de la intensidad del dolor o las áreas de hiperalgesia se pueden usar como criterios de valoración, o se pueden utilizar puntos finales más objetivos, que dependen de tecnologías electrofisiológicas o de obtención de imágenes (como formación de imágenes de resonancia magnética funcional) (Bornhovd, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B., Weiller, C. y Buchel, C. (2002) Brain 125, 1316-1336). Todos estos modelos requieren evidencia de validación objetiva antes de que pueda concluirse que proporcionan evidencia en el hombre de que respalda las acciones sinérgicas de una combinación que se ha observado en estudios con animales.

40 Para la presente invención en humanos, se selecciona un intervalo adecuado de relación del antagonista del receptor vaniloide VR-1: NSAID entre 1 : 50 a 50 : 1 partes en peso, 1 : 50 a 20 : 1, 1 : 50 a 10 : 1, 1 : 50 a 1 : 1, 1 : 20 a 50 : 1, 1 : 20 a 20 : 1, 1 : 20 a 10 : 1, 1 : 20 a 1 : 1, 1 : 10 a 50 : 1, 1 : 10 a 20 : 1, 1 : 10 a 10 : 1, 1 : 10 a 1 : 1, 1 : 1 a 50 : 1, 1 : 1 a 20 : 1 y 1 : 1 a 10 : 1, más adecuadamente 1 : 10 a 20 : 1, preferiblemente, 1 : 1 a 10 : 1.

45 Las dosis óptimas de cada componente para la sinergia se pueden determinar de acuerdo con los procedimientos publicados en modelos animales. Sin embargo, en el hombre (incluso en modelos experimentales de dolor) el costo puede ser muy alto para que los estudios determinen la relación de respuesta de exposición completa a todas las dosis terapéuticamente relevantes de cada componente de una combinación. Puede ser necesario, al menos inicialmente, estimar si se pueden observar efectos que son consistentes con la sinergia a dosis que se han extrapolado de aquellas que proporcionan una sinergia óptima en los animales. Al escalar las dosis de animales al

hombre, factores como el peso corporal relativo/área de superficie corporal, la absorción relativa, la distribución, el metabolismo y la excreción de cada componente y la unión a proteínas plasmáticas relativas deben considerarse y, por estas razones, la relación de dosis óptima predicha para el hombre (y también para los pacientes) es poco probable que sea igual a la relación de dosis que se muestra que es óptima en los animales. Sin embargo, la relación entre los dos puede ser entendida y calculada por un experto en la materia de la farmacocinética animal y humana. Para establecer el puente entre los efectos en animales y humanos, son importantes las concentraciones plasmáticas obtenidas para cada componente utilizado en los estudios con animales, ya que están relacionados con la concentración plasmática de cada componente que se espera que proporcione eficacia en el hombre. El modelado farmacocinético/farmacodinámico (que incluye métodos tales como isobogramas, índice de interacción y modelado de superficie de respuesta) y simulaciones pueden ayudar a predecir las proporciones de dosis sinérgicas en el hombre, particularmente cuando uno o ambos componentes ya se han estudiado en el hombre.

Es importante determinar si alguna sinergia concluida observada en animales u hombre se debe únicamente a interacciones farmacocinéticas. Por ejemplo, la inhibición del metabolismo de un compuesto por otro podría dar una falsa impresión de sinergia farmacodinámica. En estudios en animales con un antagonista del receptor vaniloide VR-1 y un NSAID, se han tomado muestras de sangre repetidas y se ha demostrado que, de acuerdo con las propiedades farmacocinéticas conocidas de los agentes, no hay evidencia de ninguna interacción farmacocinética cuando los compuestos se administran a las dosis que inducen interacciones de dolor sinérgico. Esto demuestra que la sinergia con respecto al dolor es farmacodinámica y se produce después de que cada uno de estos agentes interactúa con sus respectivos receptores y/o objetivos enzimáticos.

Por lo tanto, se proporciona una combinación sinérgica para la administración a humanos que comprende al antagonista del receptor vaniloide VR-1 y NSAID, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde el intervalo de dosis de cada componente corresponde a los intervalos sinérgicos absolutos observados en un modelo animal no humano, preferiblemente el modelo de rata, usado principalmente para identificar una interacción sinérgica. Adecuadamente, el intervalo de dosis del antagonista del receptor vaniloide VR-1 en humanos corresponde a un intervalo de dosis de 1-20 mg/kg, más adecuadamente 1-10 mg/kg, en la rata y el intervalo de dosis correspondiente para un antagonista del receptor vaniloide VR-1 y un NSAID, adecuadamente un inhibidor de Cox-2, es de 0,1-10 mg/kg, más adecuadamente de 0,1-1 mg/kg.

De manera adecuada, la dosis del antagonista del receptor vaniloide VR-1 para uso en humanos está en un intervalo seleccionado de 1-1.200 mg, 1-500 mg, 1-100 mg, 1-50 mg, 1-25 mg, 500-1.200 mg, 100-1.200 mg, 100-500 mg, 50-1.200 mg, 50-500 mg, o 50-100 mg, adecuadamente 50-500 mg, b.i.d. o t.i.d., apropiadamente t.i.d., y la dosis de NSAID, adecuadamente un inhibidor de Cox-2, se encuentra en un intervalo seleccionado de 1-500 mg, 1-200 mg, 1-100 mg, 1-50 mg, 1-25 mg, 10-100 mg, 10-50 mg o 10-25 mg, adecuadamente 10-100 mg, b.i.d. o t.i.d.

Será evidente para el lector experto que los intervalos de concentración en plasma de las combinaciones de antagonista de receptor vaniloide VR-1 y NSAID de la presente invención requeridas para proporcionar un efecto terapéutico dependen de la especie a tratar y los componentes usados. Es posible, utilizando PK/PD estándar y métodos alométricos, extrapolar a partir de los valores de concentración en plasma observados en un modelo animal un régimen de dosificación previsto en una especie diferente, particularmente humana. Por lo tanto, se proporciona una combinación sinérgica para la administración a humanos que comprende un antagonista del receptor vaniloide VR-1 y un NSAID, adecuadamente un inhibidor de Cox-2, donde el intervalo de concentración en plasma de cada componente corresponde a los intervalos absolutos observados en un modelo animal no humano, preferiblemente el modelo de rata, usado principalmente para identificar una interacción sinérgica.

Será evidente para los expertos en la técnica que las dosis absolutas requeridas para lograr la sinergia dependerán de la exposición y la eficacia del antagonista del receptor vaniloide VR-1 y NSAID, en el tejido objetivo. Dado que esto puede variar entre las especies, las concentraciones sinérgicas observadas entre la combinación de la invención se pueden expresar alternativamente en términos de la relación de dosis inferior a la máxima: máxima de cada componente cuando se administran solos que en combinación provoca un efecto terapéutico máximo. Por ejemplo, con base en los datos obtenidos en una especie de roedor, el régimen de dosificación sinérgico para lograr un efecto terapéutico máximo en humanos podría definirse como la concentración antagonista del receptor vaniloide VR-1 que provoca un x% de efecto terapéutico con respecto al máximo, en combinación con la concentración de NSAID que provoca y% de efecto terapéutico con respecto al máximo.

Es posible, usando PK/PD estándar y métodos alométricos, extrapolar los valores de concentración en plasma observados en un modelo animal para predecir los valores en una especie diferente, particularmente humana. Por lo tanto, se proporciona una combinación sinérgica para la administración a humanos que comprende el antagonista vaniloide VR-1 y NSAID, donde el intervalo de concentración en plasma de cada componente corresponde a los intervalos absolutos observados en un modelo animal no humano, preferiblemente un modelo de rata, principalmente utilizado para identificar una interacción sinérgica.

Por lo tanto, se proporciona una combinación sinérgica que comprende el antagonista vaniloide VR-1 y NSAID, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde el intervalo de concentración en plasma

para los componentes comprende valores de Cmax de hasta 20 µg/mL para el antagonista vaniloide VR-1 y hasta 4 g/mL para el NSAID, más adecuadamente 0,005 g/mL a 4 g/mL.

5 Se apreciará que la dosis a la que se administra el antagonista del receptor vaniloide VR-1 y el inhibidor de COX-2 dependerá de la edad y el estado del paciente y de la frecuencia y vía de administración, y dependerá en última estancia del médico tratante. Los ingredientes activos se pueden presentar convenientemente en forma de dosis unitaria.

Un antagonista del receptor vaniloide VR-1 y un NSAID, tal como un inhibidor de COX-2, para la administración al hombre (de aproximadamente 70 kg de peso corporal) se puede administrar convenientemente en dosis dentro del intervalo normal enseñado en la técnica en la que los compuestos son terapéuticamente efectivos.

10 Por ejemplo, una dosis propuesta del antagonista del receptor vaniloide VR-1 para uso de acuerdo con la invención es de 0,1 mg a 2 g, preferiblemente de 1 mg a 2 g, más preferiblemente de 1 mg a 500 mg por dosis unitaria, expresada como el peso de base libre. La dosis unitaria puede administrarse en dosis únicas o divididas, por ejemplo, de 1 a 4 veces por día.

15 Por ejemplo, una dosis propuesta del NSAID para uso de acuerdo con la invención es de 0,001 a 500 mg, preferiblemente de 0,01 a 100 mg, lo más preferiblemente de 0,05 a 50 mg, por ejemplo, de 0,5 a 25 mg por dosis unitaria, expresada como el peso de la base libre. La dosis unitaria puede administrarse en dosis únicas o divididas, por ejemplo, de 1 a 4 veces por día.

#### Datos Biológicos

20 Los experimentos para determinar si el antagonista del receptor vaniloide VR-1, 4-(7-Hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzocitrilo, en combinación con el NSAID, diclofenaco, se comportan de manera sinérgica para revertir el dolor inflamatorio agudo se llevaron a cabo en ratas Wistar Han machos (180-200 g).

25 Se determinó la hiperalgesia mecánica después de la inyección intraplantar del adyuvante completo de Freund (FCA) midiendo los umbrales de retracción de la pata a un estímulo de presión creciente aplicado a la pata trasera usando un analgesímetro (Ugo-Basile) con una sonda en forma de cuña (área 1,75 mm<sup>2</sup>) y un umbral de corte de 180 g. El punto final se tomó como el primer signo de la respuesta al dolor (forcejeo, vocalización o retracción de la pata). Los umbrales de retracción de la pata se midieron en animales no tratados previamente a la administración oral del vehículo o compuesto de ensayo. La inhibición de la hiperalgesia se calculó de acuerdo con la fórmula:

$$\% \text{ de Inhibición} = \frac{\left( \begin{array}{c} \text{Umbral medio del} \\ \text{vehículo sin tratar} \end{array} - \begin{array}{c} \text{Umbral medio del vehículo} \\ \text{después de capsaicina} \end{array} \right) - \left( \begin{array}{c} \text{Umbral del} \\ \text{fármaco sin tratar} \end{array} - \begin{array}{c} \text{Umbral del fármaco} \\ \text{después de capsaicina} \end{array} \right)}{\left( \begin{array}{c} \text{Umbral medio del} \\ \text{vehículo sin tratar} \end{array} - \begin{array}{c} \text{Umbral medio del vehículo} \\ \text{después de capsaicina} \end{array} \right)} \times 100$$

30 Se determinaron las curvas de respuesta a la dosis para la administración oral de 4-(7-Hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzocitrilo y diclofenaco (administrados 1 hora antes de la evaluación de hiperalgesia) en ratas 4h después de la administración de 25µL de FCA (Figura 1), a partir de estas dos curvas se generaron curvas simuladas de respuesta a la dosis para dosis combinadas de 4-(7-Hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzocitrilo y diclofenaco (siguiendo el método descrito en Tallarida et al., (Life Sci 61: 417-425, véase la Figura 2). Luego se realizaron experimentos para establecer las curvas de respuesta a las dosis a partir de las dosis combinadas utilizadas en las simulaciones. La sinergia positiva sería evidente donde se observó desplazamiento hacia la izquierda de la curva de respuesta a la dosis, con respecto a la curva simulada.

40 Las combinaciones examinadas fueron (4-(7-Hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzocitrilo con respecto a diclofenaco) 1 : 1, 1 : 10, 10 : 1, 1 : 20; 20 : 1 y 5 : 1. Se observó sinergia positiva con combinaciones de dosis de 10 : 1 y 5 : 1 (véase la Figura 3 para el experimento 5 : 1), el sinergismo fue confirmado por ANCOVA p = <0,05 en ambos casos. Todas las demás combinaciones analizadas no produjeron sinergia.



Curvas de respuesta a la dosis del compuesto de prueba VR-1 y Diclofenaco

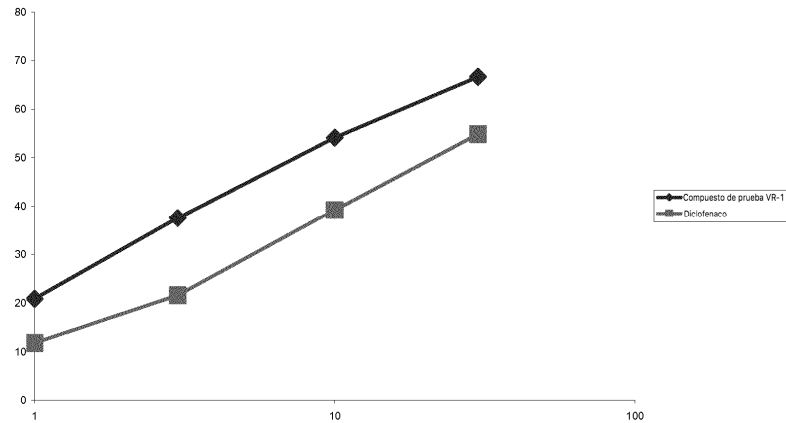


Figura 1: Reversión de la hiperalgnesia mecánica aguda inducida por inyección de FCA intraplantar mediante administración oral de un antagonista del receptor vaniloide VR-1 o diclofenaco solos, donde el compuesto de prueba VR-1 se refiere al antagonista de VR-1 4-(7-Hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzonitrilo,

Curvas de simulación para combinaciones del compuesto de prueba VR-1 y diclofenaco

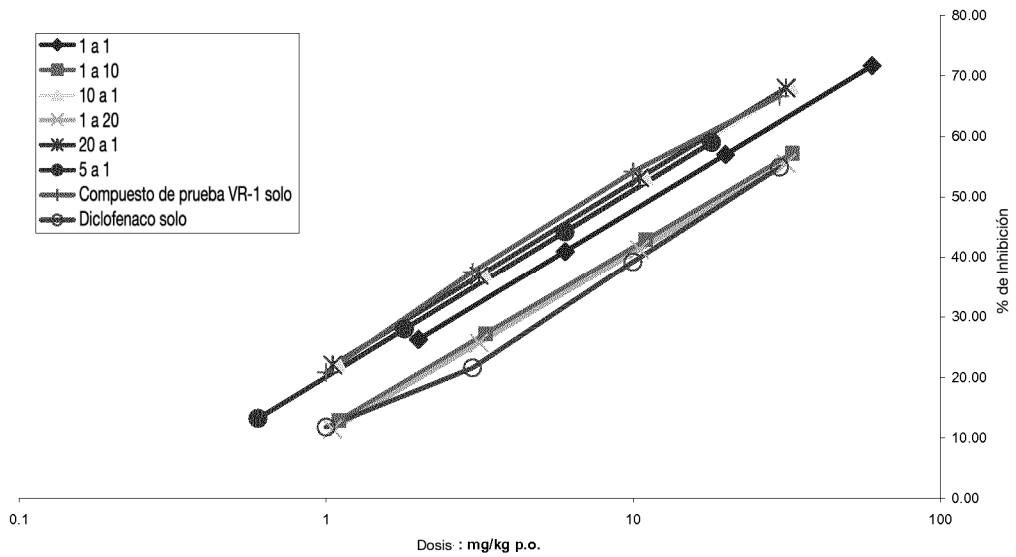


Figura 2: Efecto teórico de las combinaciones de 4-(7-Hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzonitrilo (compuesto de prueba VR-1) y diclofenaco sobre la inhibición de la hiperalgnesia mecánica aguda en la rata

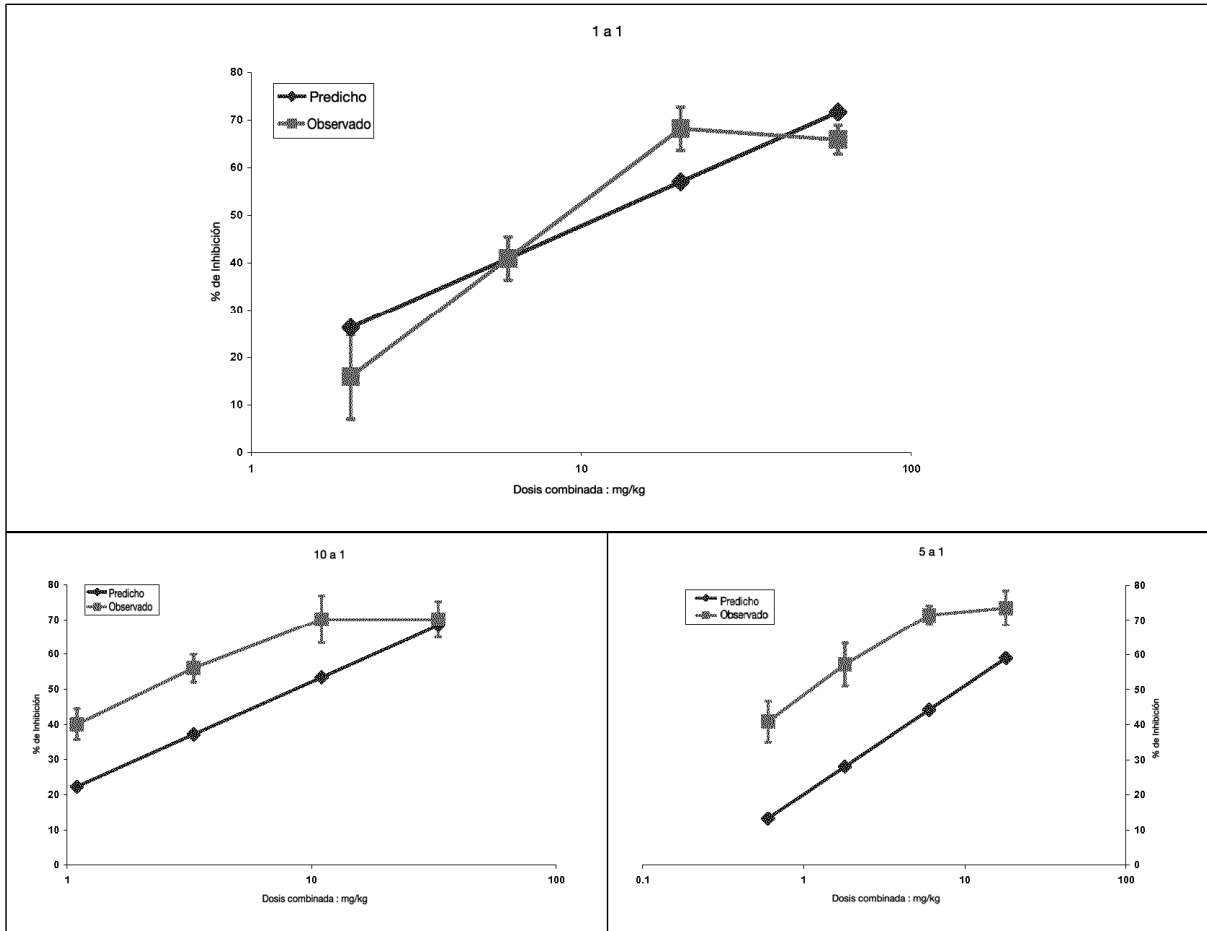


Figura 3: Gráficos que muestran el efecto de dosis combinadas de 4-(7-Hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzotrile y diclofenaco en proporciones de 1 : 1, 10 : 1 y 5 : 1 sobre la inhibición de la hiperalgisia inflamatoria aguda en la rata. También se muestran las curvas teóricas derivadas de las curvas experimentales de respuesta a la dosis para 4-(7-Hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzotrile y diclofenaco cuando se dosificaron por separado

**REIVINDICACIONES**

1. El uso de 4-(7-hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzonitrilo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de dolor inflamatorio, en combinación sinérgica con diclofenaco.
- 5 2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el dolor es dolor inflamatorio agudo.
3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el dolor es dolor inflamatorio crónico.
4. El uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el dolor inflamatorio agudo es dolor musculoesquelético, dolor postoperatorio o dolor quirúrgico.
- 10 5. 4-(7-Hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzonitrilo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación sinérgica con diclofenaco para su uso en el tratamiento del dolor inflamatorio.
6. 4-(7-Hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzonitrilo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación sinérgica con diclofenaco para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el dolor es dolor inflamatorio agudo.
- 15 7. 4-(7-Hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzonitrilo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación sinérgica con diclofenaco para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el dolor es dolor inflamatorio crónico.
8. 4-(7-Hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzonitrilo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación sinérgica con diclofenaco para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el dolor inflamatorio agudo es dolor musculoesquelético, dolor postoperatorio o dolor quirúrgico.