

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 649 492**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4985** (2006.01)

**A61P 25/04** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61K 47/02** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.05.2014 PCT/PT2014/000029**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.11.2015 WO15171005**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2014 E 14726444 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017 EP 3057589**

54 Título: **(S)-pirlindol o sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en medicina**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**12.01.2018**

73 Titular/es:  
**TECNIMEDE-SOCIEDADE TECNICO-MEDICINAL,  
S.A. (100.0%)  
Rua da Tapada Grande, n.º 2 Abrunheira  
2710-089 Sintra, PT**

72 Inventor/es:  
**PARDAL FILIPE, AUGUSTO EUGÉNIO;  
EUFRÁSIO PEDROSO, PEDRO FILIPE;  
ALMEIDA PECORELLI, SUSANA MARQUES;  
CASIMIRO CAIXADO, CARLOS ALBERTO  
EUFRÁSIO;  
LOPES, ANA SOFIA DA CONCEIÇÃO y  
DAMIL, JOÃO CARLOS**

74 Agente/Representante:  
**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 649 492 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**

(S)-pirlindol o sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en medicina

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a enantiómero de (S)-pirlindol o sus sales farmacéuticamente aceptables, además de a composiciones que comprenden el mismo para su uso en el tratamiento terapéutico y prevención de dolor neuropático.

10

**Antecedentes del estado de la técnica**

El tratamiento de las afecciones de dolor es de máxima importancia en la medicina, que conduce a una necesidad en el mundo de terapias adicionales para su tratamiento y prevención.

15

El dolor es el síntoma más común para el que los pacientes buscan atención médica. Aunque no hay definición exacta, puede definirse como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a daño tisular real o posible, o se describe en términos de tal daño (Asociación Internacional para el Estudio del Dolor, IASP).

20

El dolor es un síntoma muy relevante que presenta una patogénesis compleja. Su presencia se describe en un gran número de síndromes y enfermedades en medicina. En formas graves, el dolor se traduce en discapacidades de diversa naturaleza, dificultad en realizar actividades diarias, interferencia con el estado de ánimo, rendimiento profesional y relaciones sociales.

25

Además, la interpretación del dolor varía de individuo a individuo, y dentro del propio individuo, en diferentes momentos de su vida, dependiendo de condiciones físicas, biológicas, socio-culturales y emocionales variables.

Con respecto a la distribución topográfica es posible distinguir tres tipos de dolor: dolor periférico, dolor central y dolor psicogénico.

30

El dolor periférico es el resultado de un trastorno orgánico en las fibras nerviosas periféricas que, mientras que transmiten impulsos nerviosos, originan la sensación de dolor. El dolor periférico se divide además en dolor periférico superficial y dolor periférico profundo. El primero es agudo y penetrante y está localizado en el punto de origen. El dolor periférico profundo puede clasificarse como somático o visceral. El dolor periférico profundo somático puede ser localizado (el dolor está localizado en el punto de origen del estímulo doloroso) o radiante (el dolor es difuso y distante desde el punto de origen del estímulo doloroso). Finalmente, el dolor periférico visceral profundo tiene una topografía difícil de limitar.

35

El dolor central es un dolor espontáneo resultante de lesión neurológica de los centros nerviosos centrales tales como la médula espinal, médula oblonga, el tálamo o la corteza cerebral.

40

El dolor psicogénico se define como una sensación dolorosa que no tiene un sustrato orgánico. Es cualquier dolor que sea exclusivamente mental, que adquiere una localización anatómica específica.

45

Desde el punto de vista patofisiológico, el dolor puede ser nociceptivo o neuropático.

El dolor nociceptivo puede definirse como dolor que surge de daño real o amenaza a tejido no neural y es debido a la activación de nociceptores. El dolor nociceptivo puede clasificarse como somático o visceral. El dolor somático es debido a la activación de los receptores nociceptivos en tejidos somáticos, tales como hueso, articulación, músculo o piel. En el dolor visceral, los nociceptores viscerales son activados por diferentes mecanismos patológicos (por ejemplo, lesión mecánica, inflamación, radiación, agentes tóxicos). Tanto el dolor nociceptivo visceral como el somático pueden ser agudos o crónicos. El dolor visceral es más difícil de caracterizar y menos sensible al tratamiento de dolor usual. Algunos síndromes de dolor (por ejemplo, dolor de cáncer) incluyen elementos de tanto dolor nociceptivo visceral como somático.

50

El dolor neuropático puede definirse como dolor que surge como una consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial (es decir, nervio periférico, ganglio de la raíz dorsal o raíz dorsal o el sistema nervioso central).

55

Casi cualquiera de los procesos patológicos conocidos por crear daño o disfunción al tejido neural puede considerarse como una posible causa de dolor neuropático: viral, bacteriana, inflamación aséptica, presión debido a neoplasia u otras lesiones estructurales, degenerativa, isquemia, autoinmunitaria, tóxica, traumática o mecanismos endocrinos/metabólicos que participan todos en la producción de dolor neuropático.

60

Sin embargo, las afecciones de dolor neuropático más comúnmente estudiadas incluyen dolor neuropático diabético (DN diabético), neuralgia posherpética (NPH), neuralgia del trigémino y dolor neuropático central (lesión de médula

65

espinal (LME), dolor central posictus (DCPI) y dolor asociado a esclerosis múltiple).

5 Otras condiciones de dolor neuropático incluyen neuropatía asociada a infección por VIH (neuropatía por VIH), dolor neuropático postraumático o posquirúrgico, radiculopatía crónica, dolor neuropático asociado al cáncer, dolor del miembro fantasma y dolor neuropático de etiología múltiple.

10 La neuropatía es un trastorno funcional o cambio patológico que afecta a los nervios. Se llama mononeuropatía si implica a un solo tronco nervioso, mononeuropatía múltiple si implica sucesivamente a varios troncos nerviosos y polineuropatía si implica, de forma difusa y bilateralmente, a varios troncos nerviosos.

15 Las neuropatías periféricas pueden ser sensoriales, motoras o autonómicas. Las manifestaciones motoras más frecuentes son espasmos musculares, clono, fasciculaciones, amiotrofia y la pérdida de fuerza muscular o dexteridad.

20 Las manifestaciones sensoriales negativas incluyen hipoalgesia e hipoestesia. A su vez, manifestaciones sensoriales positivas incluyen parestesia, disestesia, hiperpatía, hiperalgesia y alodinia, aparte de la sensación de pinchazo, hormigueo o acúfenos. Ejemplos de neuropatía incluyen polineuropatía periférica, caracterizada por una sensación urente o de pinchazo por aguja en los pies y las puntas de los dedos, que empeora al caminar, alodinia, hipoestesia de los pies y ausencia de reflejos del tendón de Aquiles; neuralgia del trigémino, caracterizada por dolor agudo intenso, de tipo choque, con duración de segundos en el labio superior y la nariz, que empeora al masticar o cepillar los dientes y que no está acompañado por cambios en el examen neurológico; síndrome del túnel carpiano, caracterizado por dolor agudo, sensaciones de hormigueo y sensibilidad seguida en el 1º, 2º y 3º dedos y la superficie palmar de la mano, que empeora por la noche, con fuerza muscular reducida en la abducción del pulgar y la prueba de Phalen positiva; mononeuropatía del nervio cutáneo lateral del muslo, caracterizada por una sensación urente y punzante en el lado del muslo y presencia de un área circunscrita de hipersensibilidad cutánea; neuralgia posherpética, caracterizada por un dolor urente con distribución de tipo bandera en la región torácica después de la aparición de vesículas, que no mejora después de la curación de la piel, manchas hipercrómicas de la piel y alodinia.

25 El impacto del dolor sobre el bienestar individual y social ha aumentado en las últimas décadas.

30 A este respecto, el dolor neuropático es ampliamente reconocido como uno de los síndromes de dolor más difíciles de tratar, y los resultados son frecuentemente insatisfactorios. Se estima que el dolor neuropático afecta a hasta el 7-8 % de la población general en Europa (pautas de la Federación Europea de Sociedades Neurológicas sobre el tratamiento farmacológico de dolor neuropático, 2010).

35 El tratamiento del dolor neuropático es un esfuerzo complicado y frecuentemente es frustrante para el paciente y el médico por igual. Fármacos con mecanismos de acción que no solo pretenden cambiar los procesos patofisiológicos subyacentes, o que se administran a dosis sub-terapéuticas, son frecuentemente usados en el tratamiento del dolor, y con mayor razón del dolor neuropático.

40 Esto procede del entendimiento relativamente incompleto de los mecanismos de acción de fármacos y la eficacia limitada de los analgésicos actualmente disponibles. Enfoques terapéuticos varían enormemente entre los médicos y los síndromes de dolor crónico resistentes garantizan un enfoque interdisciplinario y farmacoterapias más potentes.

45 El uso de medicaciones analgésicas sigue un enfoque escalonado. La 1ª etapa se corresponde con dolor leve, y debe tratarse con fármacos analgésicos no opioides (fármacos antiinflamatorios y paracetamol); la 2ª es dolor moderado, para el que están indicados opioides débiles y, en la tercera etapa, para dolor intenso, están indicados opioides fuertes. Dependiendo de la intensidad del dolor, la terapia debe iniciarse en el nivel correspondiente, con dosis apropiadas. Si el dolor persiste o empeora, debe optimizarse la dosis de fármaco.

50 Los fármacos analgésicos pueden distribuirse en dos grandes grupos: fármacos analgésicos no opioides y opioides.

55 Los fármacos analgésicos no opioides incluyen paracetamol y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). El paracetamol no tiene un mecanismo de acción muy conocido, aunque se supone una acción central. La administración de grandes dosis ya sea de forma aguda o crónica implica un riesgo de hepatotoxicidad asociado al agotamiento de radicales sulfhidrilo.

60 Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos actúan inhibiendo la ciclooxigenasa (COX), inhibiendo la síntesis de prostaglandinas (PG) implicadas en el proceso inflamatorio y en el dolor. Pueden ser no selectivos, que inhiben COX<sub>1</sub> y COX<sub>2</sub>, como el ácido acetilsalicílico (AAS), ibuprofeno o diclofenaco, o selectivos, que inhiben solo COX<sub>2</sub>, como celecoxib, rofecoxib o etoricoxib. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos presentan varios efectos secundarios, que incluyen reacciones gastrointestinales (náuseas, epigastralgia, ulceración, hemorragia), renales (insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial), hematológicas (anti-agregación plaquetaria, hemorragia) o hipersensibilidad. Estos efectos son los más notorios con AINE no selectivos. El principal efecto secundario con los inhibidores de la COX<sub>2</sub> es un elevado riesgo cardiovascular, inhibiendo la prostaciclina. El tratamiento con fármacos antiinflamatorios no esteroideos está asociado a un riesgo elevado de reacciones adversas gastrointestinales.

- 5 Los llamados fármacos opioides débiles incluyen fármacos como tramadol, hidrocodona y dextropropoxifeno. Estos fármacos tienen una posología máxima debido al aumento de incidencia de reacciones adversas a altas dosis. El tramadol es un derivado sintético de la codeína que actúa uniéndose a receptores de opioides  $\mu$  e inhibiendo la recaptación neuronal de serotonina. El tramadol es metabolizado en el hígado y experimenta eliminación renal, por tanto puede requerir una disminución de dosis o intervalo prolongado entre dosis en pacientes con insuficiencia de riñón o renal.
- 10 La hidrocodona es un derivado sintético de la codeína y el dextropropoxifeno y presenta una estructura similar a la metadona. Pacientes con dolor de leve a moderado deben tratarse con un opioide débil asociado a un AINE o paracetamol. Si el dolor no puede controlarse a dosis terapéuticas, no debe considerarse un cambio a otro fármaco en este grupo y deben usarse opioides más potentes.
- 15 Los opioides actúan uniéndose a receptores  $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\delta$  y pueden clasificarse, según su actividad intrínseca, en agonistas (morfina, fentanilo, metadona, oxycodona, hidromorfona y petidina), agonista/antagonista parcial (buprenorfina) y agonista/antagonista (pentazocina). Un agonista puro es un fármaco que ejerce un efecto sobre los receptores  $\mu$  y sobre los otros receptores. Un agonista/antagonista parcial ejerce un efecto agonista parcial sobre un receptor y efecto antagonista en al menos un receptor, y un agonista/antagonista ejerce un efecto agonista puro sobre un receptor y un efecto antagonista sobre al menos un receptor.
- 20 Los opioides inducen efectos secundarios no deseables predecibles, que si no se minimizan pueden obstaculizar el ajuste de dosis y el cumplimiento del tratamiento del paciente. Efectos secundarios incluyen depresión respiratoria, náuseas y vómitos, estreñimiento, retención urinaria, euforia, sedación, miosis, acción antitusiva, hipotensión, bradicardia, cambios cognitivos (alucinaciones, ideas delirantes), hiperalgesia, mioclonos, dispepsia, prurito, tolerancia y dependencia.
- 25 La morfina puede administrarse por vía oral o parenteral (subcutánea e intravenosa). La administración intravenosa requiere cuidado específico y su uso está limitado al ámbito hospitalario. Para administración subcutánea se usan bombas de infusión.
- 30 Se usan antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina y desipramina) en combinación con fármacos analgésicos, particularmente en combinación con opioides y principalmente en el tratamiento de dolor neuropático. Debido a su acción anticolinérgica, reacciones adversas incluyen estreñimiento, xerostomía, retención urinaria y taquicardia.
- 35 También se usan anticonvulsivos (carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, valproato sódico, clonazepam, lamotrigina, gabapentina, pregabalina) en el tratamiento del dolor, especialmente dolor neuropático. La carbamazepina y la fenitoína pueden producir toxicidad hepática, leucopenia y trombocitopenia, requiriendo así la monitorización de las concentraciones en suero.
- 40 Los corticosteroides, de los que la dexametasona es casi siempre usada para el tratamiento de dolor, están asociados a la aparición de trastornos gastrointestinales, diabetes mellitus, trastornos neuropsiquiátricos y miopatía proximal.
- 45 WINFRIED HÄUSER ET AL: "Treatment of Fibromyalgia Syndrome With Antidepressants: A Meta-analysis", JAMA, vol. 301, N.º 2, 14 de enero de 2009 (14-01-2009), páginas 198-209, XP055130756, ISSN: 0098-7484, DOI: 10.1001/jama.2008.944, desvelan que el (rac)-pirlindol es útil en el tratamiento de una enfermedad no de dolor neuropático.
- 50 N.I. ANDREEVA ET AL: "Antidepressant-enhanced analgesic action of clonidine", PHARMACEUTICAL CHEMISTRY JOURNAL, vol. 31, N.º 4, 1 de abril de 1997 (01-04-1997), páginas 166-167, XP055130715, ISSN:0091-150X, DOI: 10.1007/BF02464147, muestran que el (rac)-pirlindol potencia el efecto de la clonidina en modelos animales de dolor no relacionado con enfermedad de dolor neuropático.
- 55 A V AMELIN ET AL: "The combined use of acupuncture and antidepressants for managing the spondylogenic lumbosacral pain syndrome", FARMAKOLOGIYA I TOKSIKOLOGIYA, vol. 54, N.º 5, 1991, páginas 12-13, XP055130728, ISSN: 0014-8318, describen que se muestra que el (rac)-pirlindol aumenta la eficacia del tratamiento analgésico de la acupuntura en pacientes con una enfermedad no de dolor neuropático, donde la duración del efecto analgésico es elevada y se reduce la duración del tratamiento.
- 60 Por tanto, es todavía una necesidad en el estado de la técnica encontrar nuevos enfoques terapéuticos para el tratamiento de dolor neuropático, no solo como un síntoma de enfermedad, sino él mismo como una enfermedad.
- 65 El problema que la presente invención resuelve es la provisión de una alternativa, agente nuevo y eficaz para el tratamiento de dolor neuropático, que solo o en combinación con otros agentes analgésicos proporciona un tratamiento de dolor eficaz con efectos secundarios reducidos, mientras que se mantiene la actividad analgésica deseable.

**Breve descripción de la invención**

La presente invención se basa en los hallazgos de que el compuesto ópticamente activo el enantiómero de (S)-pirlindol muestra una actividad analgésica ventajosa, útil para el tratamiento terapéutico y la prevención de dolor neuropático.

Los inventores de la presente invención han descubierto sorprendentemente que el enantiómero de (S)-pirlindol ópticamente activo muestra actividad analgésica en un modelo animal de dolor, que a su vez explica la inesperada actividad del enantiómero de (S)-pirlindol, en el tratamiento terapéutico y la prevención de dolor, en particular, dolor neuropático.

Además, se muestra que el efecto analgésico del enantiómero de (S)-pirlindol es inesperadamente más alto cuando se compara con el enantiómero de (R)-pirlindol y (rac)-pirlindol.

Se muestra que el (S)-pirlindol es un agente eficaz para el tratamiento y la prevención de dolor, en particular, dolor neuropático, cuando se usa solo como el único principio activo o en una terapia de combinación con agentes analgésicos adicionales, donde también se ha demostrado que el (S)-pirlindol potencia el efecto de estos agentes analgésicos adicionales.

El objeto de la presente invención se refiere, por tanto, a la provisión de (S)-pirlindol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un agente analgésico, para el tratamiento de dolor neuropático.

Un objeto adicional de la presente invención también se refiere a la provisión de (S)-pirlindol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo solo o como parte de una terapia de combinación con al menos un agente analgésico adicional, para el tratamiento de dolor neuropático.

Un objeto adicional de la presente invención también se refiere a la provisión de una composición farmacéutica que comprende (S)-pirlindol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con soportes aceptables, vehículos y/o excipientes adecuados, para el tratamiento de dolor neuropático.

Un objeto adicional de la presente invención también se refiere a la provisión de una composición farmacéutica que comprende (S)-pirlindol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente analgésico adicional y junto con soportes aceptables, vehículos y/o excipientes adecuados, para el tratamiento de dolor neuropático, donde ambos del (S)-pirlindol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y los otros agentes analgésicos se formulan de manera que se administren en una dosis fija o dosis separada, tal como para administración simultánea o secuencial.

Un objeto todavía adicional de la presente invención también se refiere a (S)-pirlindol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en una terapia de combinación con agentes analgésicos adicionales, para potenciar los efectos de estos agentes analgésicos adicionales en el tratamiento de dolor neuropático.

**Descripción de los dibujos**

La Figura 1A ilustra la fuerza más baja media (g) que provoca una respuesta de retirada brusca durante la semana de tratamiento 2 (TW2) en los grupos: control sin tratamiento previo (control negativo), control de referencia, SNI más agua (control positivo), SNI más (rac)-pirlindol 20 mg/kg, SNI más (S)-pirlindol 20 mg/kg y SNI más (R)-pirlindol 20 mg/kg.

La Figura 1B ilustra la fuerza más baja media (g) que provoca una respuesta de retirada brusca durante la semana de tratamiento 3 (TW3) en los grupos: control sin tratamiento previo (control negativo), control de referencia, SNI más agua (control positivo), SNI más (rac)-pirlindol 20 mg/kg, SNI más (S)-pirlindol 20 mg/kg y SNI más (R)-pirlindol 20 mg/kg.

**Descripción detallada de la invención**

En el contexto de la presente invención, los siguientes términos tienen el significado descrito a continuación:

"Dolor", como se usa en la presente invención, engloba cualquier experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a daño real o posible, o descrita en términos de tal daño. Incluye: dolor periférico, dolor central y dolor psicogénico, y comprende dolor periférico superficial, dolor periférico profundo, dolor periférico profundo somático, dolor periférico profundo visceral, dolor resultante de lesión neurológica de los centros nerviosos centrales tales como la médula espinal, médula oblonga, el tálamo o la corteza cerebral, y dolor psicogénico que no tiene un sustrato orgánico.

Además, "dolor" comprende dolor nociceptivo o neuropático. Siendo el dolor nociceptivo dolor que surge de daño real o amenaza a tejido no neural y que es debido a la activación de nociceptores, y siendo clasificado como

somático o visceral. El dolor somático es debido a la activación de los receptores nociceptivos en tejidos somáticos (por ejemplo, hueso, articulación, músculo o piel). En el dolor visceral, los nociceptores viscerales son activados por diferentes mecanismos patológicos (por ejemplo, lesión mecánica, inflamación, radiación, agentes tóxicos). Tanto el dolor nociceptivo visceral como el somático pueden ser agudos o crónicos, e incluyen dolor de cáncer.

5 "Dolor neuropático", según la presente invención, puede definirse como el dolor que surge como una consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial (es decir, nervio periférico, ganglio de la raíz dorsal o raíz dorsal o el sistema nervioso central) e incluye dolor asociado a:

- 10 - Neuropatías, que son un trastorno funcional o cambio patológico que afecta a los nervios, tales como mononeuropatía si implica a un solo tronco nervioso, mononeuropatía múltiple si implica sucesivamente a varios troncos nerviosos y polineuropatía si implica, de forma difusa y bilateralmente, a varios troncos nerviosos.
- 15 - Neuropatías periféricas que pueden ser sensoriales, motoras o autonómicas. Las manifestaciones motoras más frecuentes incluyen espasmos musculares, clono, fasciculaciones, amiotrofia y la pérdida de fuerza muscular o dexteridad.
- Manifestaciones sensoriales negativas tales como hipoalgesia e hipoestesia.
- 20 - Manifestaciones sensoriales positivas tales como parestesia, disestesia, hiperpatía, hiperalgesia y alodinia, aparte de la sensación de pinchazo, hormigueo o acúfenos.

Entre otros, ejemplos de dolor neuropático incluyen: dolor neuropático diabético (DN diabético), neuralgia posherpética (NPH), neuralgia del trigémino y dolor neuropático central (lesión de médula espinal (LME), dolor central posictus (DCPI) y dolor asociado a esclerosis múltiple, neuropatía asociada a infección por VIH (neuropatía por VIH), dolor neuropático postraumático o posquirúrgico, radiculopatía crónica, dolor neuropático asociado al cáncer, dolor del miembro fantasma y dolor neuropático de etiología múltiple, polineuropatía periférica, caracterizada por una sensación urente o de pinchazo por aguja en los pies y las puntas de los dedos, que empeora al caminar, alodinia, hipoestesia de los pies y ausencia de reflejos del tendón de Aquiles; neuralgia del trigémino, caracterizada por dolor agudo intenso, neuropatías tóxicas, neuropatías de compresión y traumatismo, que se caracterizan por dolor lancinante espontáneo, dolor urente y dolor de tipo choque, además de hipersensibilidad al dolor que incluye alodinia táctil, hiperalgesia de estimulación por alfiler e hiperpatía, dolor de tipo choque con duración de segundos en el labio superior y la nariz, empeora al masticar o cepillar los dientes y que no está acompañado por cambios en el examen neurológico; síndrome del túnel carpiano, caracterizado por dolor agudo, sensaciones de hormigueo y sensibilidad seguida en el 1º, 2º y 3º dedos y la superficie palmar de la mano, que empeora por la noche, con fuerza muscular reducida en la abducción del pulgar y la prueba de Phalen positiva; mononeuropatía del nervio cutáneo lateral del muslo, caracterizada por una sensación urente y punzante en el lado del muslo y presencia de un área circunscrita de hipersensibilidad cutánea; neuralgia posherpética, caracterizada por un dolor urente con distribución de tipo bandera en la región torácica después de la aparición de vesículas, que no mejora después de la curación de la piel y manchas hipercrómicas de la piel.

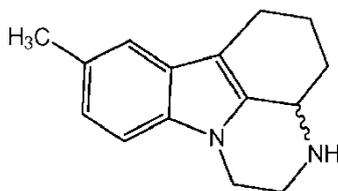
El término "potenciación del efecto de agentes analgésicos adicionales" significa que la coadministración, en una dosis fija o dosis separada, tal como en forma simultánea o secuencial de (S)-pirlindol y al menos un agente analgésico adicional, que incluye opioides y opiáceos, potencia el efecto analgésico del último, permitiendo administrar una dosis más baja de agentes activos y reducir el riesgo de manifestación de reacciones adversas, dependencia y tolerancia.

Para los fines de la presente invención, se considera como enantioméricamente puro cuando la pureza enantiomérica como se calcula por cromatografía quiral o rotación óptica específica es igual o superior al 97 %.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que están dentro del alcance de la evaluación médica apropiada, adecuadas para su uso en contacto con tejidos y órganos humanos y aquellos de animales inferiores, sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, o similar, y están de acuerdo con una relación beneficio/riesgo razonable. Sales farmacéuticamente aceptables son técnicamente muy conocidas. Una lista de sales preferidas, en el contexto de la presente invención, se menciona en esta descripción.

El término "soporte, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable", como se usa aquí, significa un sólido, semi-sólido o excipiente fluido inerte, carga, material adyuvante de encapsulación o formulación de cualquier tipo ya conocido por un experto en la materia.

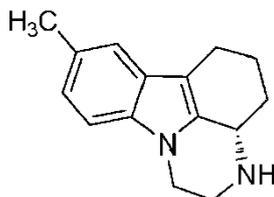
60 El pirlindol, 2,3,3a,4,5,6-hexahidro-8-metil-1H-pirazino[3,2,1-j,k]carbazol, es un compuesto tetracíclico que tiene la siguiente fórmula:



El pirlindol es un inhibidor reversible de la monoamina oxidasa A (MAO-A) útil hasta la fecha como medicina en el tratamiento de depresión.

5 El pirlindol tiene un átomo de carbono asimétrico, pero hasta la fecha solo se usa el racemato, (rac)-pirlindol, correspondiente a una mezcla de ambos enantiómeros (R) y (S) en cantidades iguales, en medicina.

10 El enantiómero de (S)-pirlindol tiene la siguiente fórmula:



15 Con el fin de la presente invención, el enantiómero de (S)-pirlindol puede obtenerse, por ejemplo, según el método descrito por P. Chiap et al. en "Automated determination of pirlindole enantiomers in plasma by on-line coupling of a pre-column packed with restricted access material to a chiral liquid chromatographic column" Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 27(2002) 447-455.

20 Según este método, el (S)-pirlindol puede sintetizarse por derivatización de pirlindol racémico con R-fenetilisocianato, separación de los diaestereoisómeros correspondientes por CL preparativa, hidrólisis y recristalización.

El (S)-pirlindol proporcionado en la presente invención es enantioméricamente puro.

25 La presente invención se basa en los hallazgos de que el enantiómero de (S)-pirlindol ópticamente activo muestra actividad analgésica en un modelo animal de dolor, que a su vez explica la inesperada actividad del enantiómero de (S)-pirlindol en el tratamiento terapéutico y la prevención de dolor, en particular, dolor neuropático.

30 Por tanto, el objeto de la invención proporciona el enantiómero de (S)-pirlindol y sus sales farmacéuticamente aceptables como una alternativa y agente nuevo para el tratamiento preventivo y terapéutico de dolor neuropático, que incluye dolor asociado a cualquier tipo de neuropatía periférica.

35 Los inventores de la presente solicitud han encontrado que el enantiómero de (S)-pirlindol o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse solas como el único principio activo o como parte de una terapia de combinación con al menos un agente analgésico adicional en el tratamiento terapéutico y la prevención de dolor neuropático.

40 El enantiómero de (S)-pirlindol proporciona eficacia mejorada en el tratamiento preventivo y terapéutico de dolor, más específicamente, dolor neuropático. Adicionalmente, el (S)-pirlindol presenta un perfil más seguro en comparación con otros fármacos analgésicos. El (S)-pirlindol no presenta los efectos secundarios de los opioides, entre los que son particularmente relevantes retención urinaria, náuseas y vómitos, efectos respiratorios (depresión respiratoria) y tolerancia. Adicionalmente, el uso de (S)-pirlindol vencerá los efectos secundarios relacionados con los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que incluyen lesión renal, hemorragia gastrointestinal, inhibición de plaquetas, hipertensión e insuficiencia cardíaca congestiva. La edad avanzada es un factor de riesgo primario para los eventos gastrointestinales adversos asociados a la administración de AINE. La tasa de mortalidad entre pacientes hospitalizados para hemorragia gastrointestinal superior inducida por AINE es aproximadamente del 5-10 %.

50 De hecho, cuando el enantiómero de (S)-pirlindol o sus sales farmacéuticamente aceptables se usan en una terapia de combinación con agentes analgésicos adicionales, el efecto analgésico de estos agentes analgésicos adicionales se potencia, de manera que se necesita una dosis más baja de principios activos para lograr el efecto terapéutico deseable, que reduce así el riesgo de manifestación de reacciones adversas, dependencia y tolerancia a estos fármacos analgésicos.

La coadministración del enantiómero de (S)-pirlindol o sus sales farmacéuticamente aceptables junto con al menos un agente analgésico adicional permite reducir la dosis de los agentes analgésicos del 25 - 50 % de la dosis tomada en una terapia no de combinación.

5 La coadministración o uso en una terapia de combinación de (S)-pirlindol y agentes analgésicos adicionales incluye la coadministración de (S)-pirlindol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con al menos uno (dos, tres, cuatro, etc.) agentes analgésicos adicionales, donde la formulación de los principios activos está o bien en una dosis fija (producto único) o bien en productos de dosis separadas, donde cada principio activo se formula en una forma adecuada que va a administrarse en forma simultánea o secuencial.

10 La presente invención contempla la presentación de dicho producto para la terapia de combinación en un envase de combinación junto con instrucciones de uso.

15 Los agentes analgésicos adicionales o fármacos contemplados que van a usarse según la presente invención en una terapia de combinación con (S)-pirlindol o sus sales farmacéuticamente aceptables comprenden al menos un compuesto o fármaco de la siguiente lista: compuestos que disminuyen la hiperexcitabilidad neuronal seleccionados del grupo que consiste en: inhibidores de los canales de sodio, tales como carbamazepina, oxcarbazepina, eslicarbazepina, fenitoína y ácido valproico; antagonistas de los canales de calcio, tales como pregabalina; antagonistas de receptores ionotrópicos y metabotrópicos de glutamato; potenciadores de la actividad del ácido  $\gamma$ -aminobutírico, tales como gabapentina; o agonistas de receptores  $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\delta$  de opioides, agonistas/antagonistas parciales y antagonistas.

25 Adicionalmente, un paciente que padece dolor o que podría padecer dolor en el futuro, más específicamente dolor neuropático asociado a cualquier tipo de neuropatía periférica, puede beneficiarse de usar, según la presente invención, en una terapia de combinación fija o separada, (S)-pirlindol o sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un compuesto o fármaco de la siguiente lista: compuestos con cualquier mecanismo de acción distinto de disminuir la hiperexcitabilidad neuronal, tal como paracetamol, glucosamina, diacereína o fármacos antiinflamatorios no esteroideos, tales como ácido acetilsalicílico, diclofenaco, nabumetona, nimesulida, nabumetona, etodolaco, piroxicam, clonixinato de lisina, diflunisal, acemetacina, glucametacina, indometacina, proglumetacina, oxametacina, sulindaco, aceclofenaco, fentiazaco, ketorolaco, zomepiraco, meloxicam, tenoxicam, lornoxicam, fenoprofeno, fenbufeno, flurbiprofeno, benoxaprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, dexketoprofeno, piroprofeno, indoprofeno, naproxeno, oxaprozina, tiaprofeno, dexibuprofeno, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido flufenámico, ácido tolfenámico, ácido niflúmico, etofenamato, azapropazona, orgoteína, feprazona, morniflumato, tenidap, glucosaminoglicano, polisulfato, celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib y etoricoxib.

35 La presente invención contempla la provisión de composiciones que comprenden una cantidad eficaz de compuesto de (S)-pirlindol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se formulan en composiciones farmacéuticas en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables según métodos conocidos para preparar composiciones farmacéuticamente útiles.

40 Tales formulaciones se describen en detalle en varias fuentes que son muy conocidas y están fácilmente disponibles para aquellos expertos en la materia. Por ejemplo, Remington's The Science and Practice of Pharmacy, editado por Allen, Loyd V., Jr, 22<sup>a</sup> edición, describen la preparación de formulaciones que pueden usarse a propósito del objeto de la invención.

45 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse para ser administradas a seres humanos y otros mamíferos por vía oral (en formas líquidas o sólidas), por vía rectal, por vía parenteral, por vía intracisternal, por vía intravaginal, por vía intraperitoneal, por vía tópica (en forma de polvos, pomadas o gotas), por vía bucal o en forma de un spray oral o nasal. El término "por vía parenteral", como se usa aquí, se refiere a modos de administración que incluyen inyección intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea, intrarticular e infusión.

50 Las composiciones farmacéuticas para inyección parenteral incluyen soluciones acuosas o no acuosas, dispersiones, suspensiones o emulsiones, estériles o no estériles farmacéuticamente aceptables, y polvos para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles.

55 Si se requiere, y para una distribución más eficaz, los compuestos de la invención pueden incorporarse en sistemas de liberación controlada sostenida o de administración dirigida, tales como matrices poliméricas, liposomas y microesferas.

60 La dosificación del compuesto de (S)-pirlindol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo administrada a un individuo dependerá de la respuesta deseada y puede ser dependiente del sujeto que va a tratarse, su edad, salud, peso, frecuencia de tratamiento, etc. Por ejemplo, niveles de dosificación contemplados según la presente invención comprenden de 0,1 a 10 mg/kg para administración por vía oral, de 0,01 a 10 mg/kg para administración intravenosa.

65

La molécula de (S)-pirlindol tiene un grupo de amina secundaria, que tiene características básicas, formando así fácilmente sales de ácido, que pueden ser, en el contexto de la presente invención, sales de ácido farmacéuticamente aceptables.

5 Sales de ácido farmacéuticamente aceptables representativas incluyen, pero no se limitan a acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, fumarato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yoduro de hidrógeno, 2-hidroxietanosulfonato (isetionato), lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluenosulfonato, undecanoato y mandelato.

Ejemplos de ácidos que pueden usarse para formar sales de ácido farmacéuticamente aceptables preferidas con el compuesto de (S)-pirlindol de la invención incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido metanosulfónico, ácido cítrico, ácido mandélico, ácido succínico y ácido cítrico.

15 Sales farmacéuticamente aceptables preferidas son: sal de (R)-mandelato de (S)-pirlindol, sal de mesilato de (S)-pirlindol y sal de citrato de (S)-pirlindol.

20 Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1:

25

#### Comprimidos de clorhidrato de S-pirlindol

La fabricación de los comprimidos procedió por compresión directa e incluyó mezclar todos los componentes, pasarlos a través de un tamiz y comprimir con una fuerza de compresión adecuada a la humedad atmosférica relativa requerida.

30

Composición cualitativa y cuantitativa (las cantidades se dan como % en peso de la composición total)

Clorhidrato de (S)-pirlindol	25,00
Dióxido de silicio coloidal	1,50
Lactosa monohidratada	45,50
HPMC	2,00
Celulosa microcristalina	21,00
Croscarmelosa sódica	4,00
Estearato de calcio	1,00

35 Comprimidos de clorhidrato de S-pirlindol

La fabricación de los comprimidos procedió por granulación en húmedo, seguido de compresión, que incluye granular los principios activos con una solución adecuada, secar y pasar a través de un tamiz, añadir los excipientes necesarios y comprimir con una fuerza de compresión adecuada a la humedad atmosférica relativa requerida.

40

Composición cualitativa y cuantitativa (las cantidades se dan como % en peso de la composición total)

Clorhidrato de (S)-pirlindol	25,00
Celulosa microcristalina	15,00
Lactosa monohidratada	50,00
HPMC	4,00
Croscarmelosa sódica	5,00
Estearato de calcio	1,00

#### Ejemplo 2:

45

Este ensayo *in vivo* muestra los efectos beneficiosos del enantiómero de (S)-pirlindol en el tratamiento del dolor.

Para este fin, los inventores han elegido el modelo animal diseñado por Decosterd y Lanaf (Pain, 2000), que desarrolló un modelo de denervación parcial, técnicamente fácil de realizar y sujeto a variabilidad mínima en el grado de daño producido. Lo más importante era que esto es un modelo que permitirá una medición directa de cambios en tanto neuronas sensitivas primarias lesionadas como en neuronas sensitivas intactas vecinas, de manera que pueda investigarse su contribución relativa a la fisiopatología del dolor.

50

La idea esencial del modelo era ver qué ocurre si dos de las tres ramas distales terminales del nervio ciático se axotomizan (nervios tibial y peroneo común) salvando uno (el nervio sural); por lo tanto, este modelo se llama el modelo de lesión del nervio salvado (SNI).

- 5 El modelo de lesión del nervio salvado ha demostrado ser robusto, con cambios sustanciales y prolongados en la sensibilidad mecánica y sensibilidad térmica que imitan estrechamente muchas características del dolor neuropático clínico.

10 Todos los procedimientos se realizaron en ratas Sprague-Dawley macho adultas (200-250 g). Bajo anestesia de halotano (2 %), se cortó la piel en la superficie lateral del muslo y se hizo una sección directamente a través del músculo bíceps femoral exponiendo el nervio ciático y sus tres ramas terminales: los nervios sural, el peroneo común y el tibial. El procedimiento de lesión del nervio salvado comprendió una axotomía y ligadura de los nervios tibial y peroneo común dejando el nervio sural intacto. Los nervios peroneo común y tibial se ligaron fuertemente con seda de 5,0 y se seccionaron distal a la ligadura, eliminando  $2 \pm 4$  mm del muñón nervioso distal. Debe tenerse un gran cuidado para evitar cualquier contacto con o estiramiento del nervio sural intacto. Se cerraron el músculo y la piel en dos capas. Los controles de referencia implicaron la exposición del nervio ciático y sus ramas sin ninguna lesión.

20 La prueba de Von Frey es un ensayo de sensibilidad mecánica que consiste en filamentos de plástico calibrados delgados, llamados pelos de Von Frey, que se aplican a la superficie plantar de la pata trasera del animal probado. Los filamentos presentan diferentes grados de rigidez que se usan para determinar aquella que provoca una retirada de la pata trasera. Cada filamento, empezando con el menos rígido, se aplica a la superficie plantar de ambas patas traseras de cada rata. El proceso se repite con pelos de Von Frey de rigidez creciente hasta que uno provoca una retirada de la pata trasera reflexiva y sostenida. Esto se define como el umbral de retirada, se mide en gramos y es un indicador de alodinia mecánica.

25 En el presente ejemplo, los animales se dividieron en 6 (seis) grupos ( $n= 7$  por grupo): control sin tratamiento previo (control negativo), control de referencia, SNI más agua (control positivo), SNI más (rac)-pirlindol 20 mg/kg, SNI más (S)-pirlindol 20 mg/kg, SNI más (R)-pirlindol 20 mg/kg y SNI más (rac)-pirlindol 20 mg/kg.

30 Después de la aplicación del procedimiento quirúrgico a los grupos de control de referencia, SNI más agua (control positivo), SNI más (rac)-pirlindol, SNI más (S)-pirlindol y SNI más (R)-pirlindol, los animales se confinaron durante un periodo de 7 semanas (7 s) con el objetivo de la inducción completa de alodinia mecánica. Tras un periodo de tratamiento de 3 semanas (3 s), se empezó y se administró agua o uno de los artículos de prueba (rac-pirlindol, S-pirlindol y R-pirlindol) por vía intraperitoneal (ip), diariamente.

35 Las formulaciones usadas en el presente ensayo fueron las siguientes:

#### 40 Solución intraperitoneal de clorhidrato de S-pirlindol

Nombre de compuesto	Fórmula		Categoría funcional
<b>Compuesto activo:</b>	<b>µg/ml</b>	<b>%</b>	
Clorhidrato de (S)-pirlindol	5720	100,00	Compuesto activo
<b>Excipientes:</b>	<b>µg/ml</b>	<b>%</b>	
Agua purificada	---	---	Agente disolvente

#### Solución intraperitoneal de clorhidrato de R-pirlindol

Nombre de compuesto	Fórmula		Categoría funcional
<b>Compuesto activo:</b>	<b>µg/ml</b>	<b>%</b>	
Clorhidrato de (R)-pirlindol	5720	100,00	Compuesto activo
<b>Excipientes:</b>	<b>µg/ml</b>	<b>%</b>	
Agua purificada	---	---	Agente disolvente

#### 45 Solución intraperitoneal de clorhidrato de pirlindol

Nombre de compuesto	Fórmula		Categoría funcional
<b>Compuesto activo:</b>	<b>µg/ml</b>	<b>%</b>	
Clorhidrato de (rac)-pirlindol	5720	100,00	Compuesto activo
<b>Excipientes:</b>	<b>µg/ml</b>	<b>%</b>	
Agua purificada	---	---	Agente disolvente

50 Se prepararon clorhidrato de (S)-pirlindol, clorhidrato de (R)-pirlindol y clorhidrato de (rac)-pirlindol disolviendo el principio activo en agua hasta disolución completa.

5 En la 2ª y 3ª semana de tratamiento se probó la alodinia mecánica. Los animales se colocaron en una rejilla de alambre elevada y se estimuló la superficie plantar de la pata con una serie de fuerza ascendente de monofilamentos de Von Frey. El umbral se tomó como la fuerza más baja que provocó una respuesta de retirada brusca a uno de los estímulos repetitivos (Tal y Bennett, 1994). Se probaron las superficies plantares lateral y medial de la pata, además de su superficie dorsal.

10 La fuerza más baja media (g) que provocó una respuesta de retirada brusca fue para el grupo positivo (grupo positivo de control) 0,41 g al final de la semana 2 y 0,14 g al final de la semana 3. Estos valores son mucho más bajos cuando se comparan con aquellos obtenidos del grupo sin tratamiento previo (grupo de control negativo) y el grupo de referencia que presentaron ambos, la fuerza más baja media de 15 g al final de la semana 2 y la semana 3. Véanse Fig. 1A y Fig. 1B

15 En el grupo de tratamiento activo de SNI más (S)-pirlindol 20 mg/kg i.p. la fuerza más baja media mejoró sorprendentemente (4,51 g y 7,43 g, respectivamente en la semana 2 y la semana 3) en comparación con el grupo de tratamiento activo de SNI más (R)-pirlindol 20 mg/kg i.p. (donde la fuerza más baja media fue informada como 3,08 g y 1,39 g, en la semana 2 y la semana 3, respectivamente) y con el grupo de tratamiento activo de SNI más (rac)-pirlindol 20 mg/kg (donde la fuerza más baja media fue informada como 3,50 g y 2,08 g, respectivamente, en la semana 2 y la semana 3). Véanse Fig. 1A y Fig. 1B.

20 Estos resultados inesperados sostienen el beneficio del (S)-pirlindol para el tratamiento de dolor, específicamente los síndromes de dolor neuropático, y además, muestran el efecto superior inesperado de los compuestos de (S)-pirlindol frente al (rac)- y (R)-pirlindol en dicho tratamiento.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Enantiómero de (S)-pirlindol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento terapéutico o la prevención de dolor neuropático.
2. Enantiómero de (S)-pirlindol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 1, caracterizado por que el (S)-pirlindol es enantioméricamente puro.
- 10 3. Enantiómero de (S)-pirlindol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según las reivindicaciones 1 y 2, en una terapia de combinación con al menos un agente analgésico adicional.
- 15 4. Enantiómero de (S)-pirlindol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 3, en el que la terapia de combinación incluye una terapia de combinación de dosis fija o una terapia de combinación separada seleccionada de administración secuencial o simultánea de agentes activos.
- 20 5. Enantiómero de (S)-pirlindol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según las reivindicaciones 3 y 4 para potenciar los efectos del al menos un agente analgésico adicional en el tratamiento de dolor neuropático.
6. Enantiómero de (S)-pirlindol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en forma de sal de (R)-mandelato de (S)-pirlindol.
- 25 7. Enantiómero de (S)-pirlindol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en forma de la sal de mesilato de (S)-pirlindol.
8. Enantiómero de (S)-pirlindol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en forma de la sal de citrato de (S)-pirlindol.
- 30 9. Enantiómero de (S)-pirlindol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según las reivindicaciones 3 a 8, caracterizado por que el al menos un agente analgésico adicional es un compuesto que disminuye la hiperexcitabilidad neuronal seleccionado del grupo que consiste en: inhibidores de los canales de sodio, tales como carbamazepina, oxcarbazepina, eslicarbazepina, fenitoína y ácido valproico; antagonistas de los canales de calcio, tales como pregabalina; antagonistas de receptores ionotrópicos y metabotrópicos de glutamato; potenciadores de la actividad del ácido  $\gamma$ -aminobutírico, tales como gabapentina; o agonistas de receptores  $\mu$ ,  $\kappa$ , y  $\delta$
- 35 de opioides, agonistas/antagonistas parciales o antagonistas.
- 40 10. Enantiómero de (S)-pirlindol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según las reivindicaciones 3 a 8, caracterizado por que el al menos un agente analgésico adicional es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: paracetamol, glucosamina, diacereína o un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, tal como ácido acetilsalicílico, diclofenaco, nabumetona, nimesulida, nabumetona, etodolaco, piroxicam, clonixinato de lisina, diflunisal, acemetacina, glucametacina, indometacina, proglumetacina, oxametacina, sulindaco, aceclofenaco, fentiazaco, ketorolaco, zomepiraco, meloxicam, tenoxicam, lornoxicam, fenoprofeno, fenbufeno, flurbiprofeno, benoxaprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, dexketoprofeno, piroprofeno, indoprofeno, naproxeno, oxaprozina, tiaprofeno, dexibuprofeno, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido flufenámico, ácido tolfenámico, ácido niflúmico, etofenamato, azapropazona, orgoteína, feprazona, morniflumato, tenidap, glucosaminoglicano, polisulfato, celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib y etoricoxib.
- 45 11. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de dolor neuropático que comprende el enantiómero de (S)-pirlindol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones precedentes
- 50 junto con soportes, vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

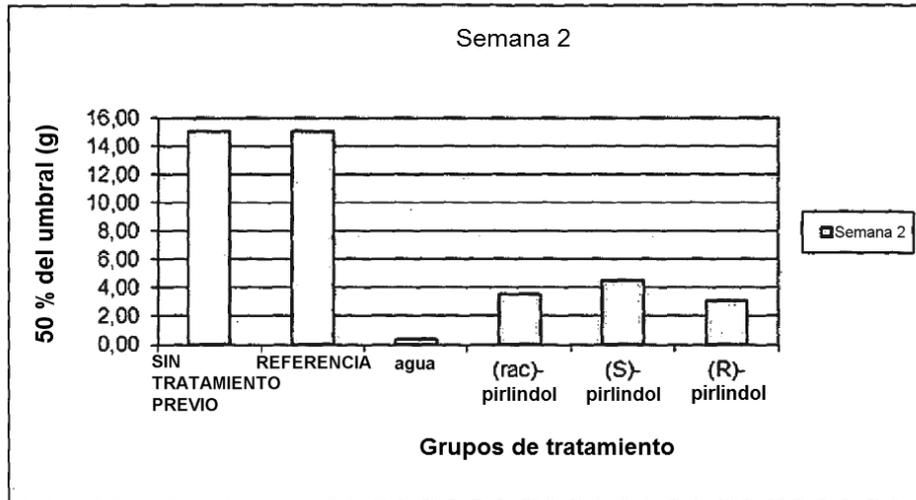


Fig. 1A

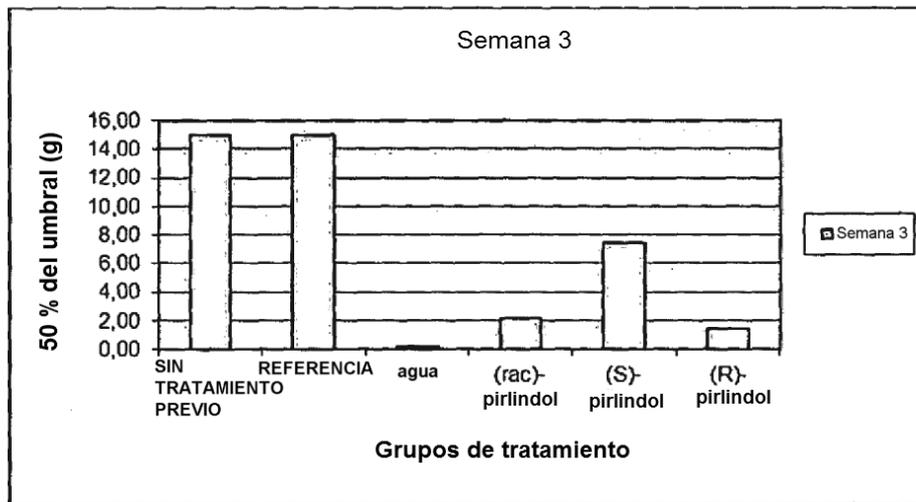


Fig. 1B