



No. 08-115511- -00001-0000

Fecha: 2009-07-01 16:42:46 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 93

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

①

OPOSICIÓN A:

- | | |
|--|--|
| ☒ Patente de Invención. | ☐ Marca Colectiva. |
| ☐ Patente de Modelo de Utilidad. | ☐ Marca de Certificación. |
| ☐ Diseño Industrial. | ☐ Léma Comercial. |
| ☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados. | |
| ☐ Marcas de Productos o Servicios. | |

②

Número del expediente: 08.115.511

Solicitante: GRUNENTHAL GMBH

SOLICITUD
PUBLICADA

Apoderado: HUMBERTO RUBIO CAMACHO

Título de la nueva creación o denominación del signo: COMBINACIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE 3-(3-DIMETILAMINO-1-ETIL-2-MÉTIL-PROPILO)FENOL Y UN NSAID

Gaceta: 602

③ OPOSICIÓN PRESENTADA POR:

SOLICITANTE	Nombre: <u>PROCAPS S.A.</u>	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección: <u>CALLE 80 No. 78b-201</u>	C.C. ☐	NIT ☒
	Nacionalidad o Domicilio: <u>COLOMBIA</u>	C.E. ☐	Otro ☐
	Lugar de Constitución: <u>BARRANQUILLA</u>	Cual <u> </u>	
	Teléfono: <u>371 99 00</u> Fax: <u>373 08 18</u>	Número <u>890.106.527-5</u>	
	E-mail: <u> </u>		
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: <u>ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ</u>	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección: <u>CARRERA 13 No. 119-95</u>	C.C. ☒	NIT ☐
	Teléfono: <u>(571)213 12 13</u> Fax: <u>(571)612 19 79</u>	C.E. ☐	Otro ☐
	E-mail: <u>negocios@optimum-co.com</u>	Cual <u> </u>	
		Número <u>51.975.664</u> TP <u>83823</u>	

④ FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:

Art.14, 16, 18, 20 y 30 de la Decisión 486 de la CAN

Causal: No cumple con los requisitos de patentabilidad.

Signo opositor:

Justificación:

La presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad dado que lo revelado, ya se encontraba en el estado de la técnica o es posible derivarlo de la misma tal y como se demostrará en el capítulo "Fundamento de Hechos".

2

⑤ Comprobante de pago No. _____ Fecha _____

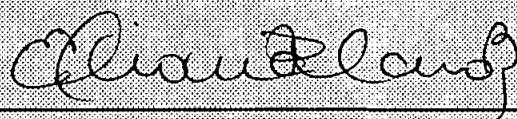
⑥ ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición.
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑦

NOMBRE: ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

FIRMA:



C.C. 51.975.664

TP. 83823



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

Señora Jefe,

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia : Expediente N° 08 115511 ✓
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"COMBINACIÓN FARMACÉUTICA QUE
COMPRENDE 3-(3-DIMETILAMINO-1-ETIL-2-METIL-
PROPILO) FENOL Y UN NSAID"
Solicitante : GRUNENTHAL GmbH
Opositora : PROCAPS S.A. ✓

Publicada en la ~~Gaceta~~ de la Propiedad Industrial
N° 602 del 31 de Marzo de 2009 ✓

Yo, **ELIANA ISaura MORENO BOHORQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad **PROCAPS S.A.** conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada "**COMBINACIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE 3-(3-DIMETILAMINO-1-ETIL-2-METIL-PROPILO) FENOL Y UN NSAID**", cuyo titular es GRUNENTHAL

GmbH, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

1. INTERÉS PARA ACTUAR

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular NSAID. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

- 2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 29 de octubre de 2008 reivindicando prioridad bajo la solicitud EP20060008850 del 2006-04-28; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 602 del 31 de **Marzo de 2009**, cuya publicación internacional corresponde a la WO2007128412 del 2007-11-15.
- 2.2. La solicitud colombiana 08 115511 objeto de la presente oposición, se refiere a la combinación que comprende como componente(s): (a) Al menos un 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol de la fórmula (I), opcionalmente en forma

de uno de estos estero isómeros puros, en particular un enantiomero o un diasteroisomero, en racinato o en forma de mezcla de estero isómeros, en enantiomeros particulares y/o diastomeros en cualquier proporción de mezcla o cualquier adición de sal de ácido correspondiente a ello o cualquier solvente de ello y (b) Uno o mas drogas antiinflamatorias no esferoidales (NSAIDs).

2.3. En primera instancia, se debe advertir que las reivindicaciones también se refieren al uso y a un método de tratamiento y no sólo a la composición farmacológica o a un método de fabricación mediante la cual se obtenga un producto tangible y según la legislación, decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento (...) "*, los usos no están contemplados como patentables; y, Artículo 20.- *"No serán patentables (...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales"*. Solo serán patentables los productos o procedimientos. Por lo tanto a luz de la norma, dicha materia referente al uso y a un método de tratamiento no sería patentable.

2.4. Ahora bien, con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra lo siguiente: *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*. Así las cosas, las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afecta la patentabilidad de la presente solicitud:

- DI: TRADUCCIÓN EUROPEA AL ESPAÑOL ES2304659 DE LA SOLICITUD WO2004047823 EN ALEMÁN PUBLICADA EL 10 DE JUNIO DE 2004.

- D2: MX9701477 publicada el 28 de febrero de 1998.

2.5. El documento D1, particularmente en la descripción revela una combinación de analgésicos de grupo A e inhibidores COX-II de grupo B, incluyendo formas de galénicas convenientes, que contienen dicha combinación y el empleo de esta combinación para el alivio de dolor. En las reivindicaciones y figuras 1 y 2 así como las tablas 1 y 4 y particularmente en la página 8, línea 19 se define el compuesto (3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol para el tratamiento del dolor. Ahora bien, el documento D2, por su parte revela un narcótico analgésico tal como un antiinflamatorio no esteroideos NSAIDs con o después de la administración de un analgésico intercambiador que es un receptor no tóxico del receptor NMDA. Como se nota, en dicha anterioridad D2, se revela que el NSAID es útil para el tratamiento del dolor y se define que además puede ser combinado con otros para el mismo efecto del tratamiento del dolor, donde a partir de dicha anterioridad D2 cualquier persona versada en la materia puede llegar de manera obvia a deducir que el NSADI de la solicitud D2, puede ser combinado con cualquiera de los compuestos que revela la anterioridad D1, particularmente el compuesto (3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol para el tratamiento del dolor. Así las cosas, como lo evidencia dicho documento D2, combinado con la materia revelada en el documento D1, la presente solicitud se deriva de manera evidente del arte anterior.

2.6. Por lo tanto, este documento objeto de oposición a la luz del documento D1 carece evidentemente de ALTURA O NIVEL INVENTIVO.

2.7. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 08 115511 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con dos los tres requisitos necesarios para su protección.

2.8. Que por consiguiente, respecto a la solicitud pretendida se tiene que:

2.8.1. **CARENCIA DE ALTURA INVENTIVA**. Según la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 18.- *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica."* A la fecha de prioridad, 28 de abril de 2006, a partir del documento D2 en combinación con D1, puede llegar de manera evidente a la composición de 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol junto con una droga antiinflamatorias no esteroideas NSAID, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.8.2. **CARENCIA DE APLICACIÓN INDUSTRIAL** La Decisión 486 de la CAN consagra en su artículo 14 lo siguiente: *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*. La presente solicitud carece de aplicación Industrial ya que como se demostró anteriormente, algunas cláusulas reclaman el método terapéutico y estos no son aplicables industrialmente porque primero no se obtiene un producto o proceso; y segundo no es reproducible o repetible a escala industrial. Por lo tanto, el objeto de la presente invención referido a los usos y métodos terapéuticos, no cumplen con el requisito de la aplicación industrial.

2.9. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *"Los Países Miembros otorgarán"*



Derecho de la Competencia, Propiedad Industrial y Comercio Exterior

patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial. La solicitud pretendida no cumple con dos de los tres requisitos de patentabilidad.

2.10. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente oposición y negar el registro Patente de invención denominada **“COMBINACIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE 3-(3-DIMETILAMINO -1 ETIL -2- METIL - PROPIL)- FENOL Y UN NSAID”**, cuyo titular es **GRUNENTHAL GMBH**, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 602 del 31 de Marzo de 2009.

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto los siguientes:

- D1: TRADUCCIÓN EUROPEA AL ESPAÑOL ES2304659 DE LA SOLICITUD WO2004047823 EN ALEMÁN PUBLICADA EL 10 DE JUNIO DE 2004.
- D2: MX9701477 publicada el 28 de febrero de 1998.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 4.2. Artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.3. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

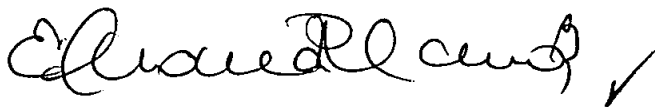
Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de **PROCAPS S.A.**
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
4. Copias de los documentos:
 - D1: TRADUCCIÓN EUROPEA AL ESPAÑOL ES2304659 DE LA SOLICITUD WO2004047823 EN ALEMÁN PUBLICADA EL 10 DE JUNIO DE 2004.
 - D2: MX9701477 publicada el 28 de febrero de 1998.

6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,



ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

T.P.A. 83823 del C.S. de la J.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800178089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 47,640
FECHA : JULIO, 1 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-115511- -00001-0000

Fecha: 2009-07-01 16:42:46 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 93

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LAB. PROCAPS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	104964941	11/06/2009	861,000.00
LAB. PROCAPS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111824263	14/05/2009	861,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	287,000.00
	TOTAL :	\$ 287,000.00

SON: DOSCIENTOS OCHENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



***** Pag. 1
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
04*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA, CON FUNDAMENTO EN LAS INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL:

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,190 del 22 de Julio de 1976, otorgada en la Notaria Tercera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 28 de Julio de 1976 bajo el No. 6,070 del libro respectivo, fue constituida la sociedad----- limitada denominada "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINAS LIMITADA "PROCAPS LIMITADA".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,307 del 28 de Junio de 1979, otorgada en la Notaria Tercera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 23 de Julio de 1979 bajo el No. 10,039 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad anonima bajo la denominacion social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S.A." PROCAPS S.A.".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,810 del 31 de Dic/bre de 1980, otorgada en la Notaria Primera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 30 de Enero de 1981 bajo el No. 12,705 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad de responsabilidad limitada bajo al razon social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA LIMITADA "PROCAPS LI - MITADA".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,755 del 10 de Nov/bre de 1983, otorgada en la Notaria Unica de Soledad, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 22 de Nov/bre de 1983 bajo el No. 17,922 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad anonima bajo la denominacion social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S.A. "PROCAPS S.A.".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,615 del 06 de Dic/bre de 1996, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 20 de Dic/bre de 1996 bajo el No. 67,218 del

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

libro respectivo, la sociedad antes mencionada-----
cambio de razon social, por la denominacion LABORATORIOS PROCAPS S.A

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,775 del 18 de Dic/bre de 1996, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 23 de Enero de 1997 bajo el No. 67,704 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada-----
cambio de razon social, por la denominacion PROCAPS S.A. -----

C E R T I F I C A

Que dicha sociedad ha sido reformada por las siguientes escrituras y/o documentos privados:

Numero	aaaa/mm/dd	Notaria	No. Insc o Reg	aaaa/mm/dd
39	1979/01/18	Notaria 3a. de Barranquilla.	9,452	1979/01/24
992	1981/04/30	Notaria 1a. de Barranquilla.	13,112	1981/05/06
1,464	1982/08/27	Notaria Unica de Soledad	15,533	1982/09/08
2,744	1983/08/18	Notaria Unica de Soledad	17,416	1983/08/26
3,826	1984/07/16	Notaria Unica de Soledad	19,554	1984/07/27
3,835	1985/08/26	Notaria Unica de Soledad	22,230	1985/09/04
2,260	1986/09/10	Notaria Unica de Soledad.	24,995	1986/09/15
1,849	1989/07/11	Notaria 2a. de Barranquilla.	33,909	1989/07/13
444	1990/02/21	Notaria 2a. de Barranquilla.	36,101	1990/03/16
3,090	1991/12/17	Notaria 2a. de Barranquilla	43,993	1992/01/28
269	1993/02/01	Notaria 2a. de Barranquilla	48,428	1993/02/16
2,342	1993/07/28	Notaria 2a. de Barranquilla	50,582	1993/08/10
3,652	1993/11/09	Notaria 2a. de Barranquilla	51,798	1993/11/22
3,615	1996/12/06	Notaria 2a. de Barranquilla	67,218	1996/12/20
89	1997/01/16	Notaria 2a. de Barranquilla	67,704	1997/01/23
2,070	1997/07/17	Notaria 2a. de Barranquilla	70,627	1997/07/31
2,281	1997/08/04	Notaria 2a. de Barranquilla	70,813	1997/08/14
765	1999/04/22	Notaria 3a. de Barranquilla	80,628	1999/04/23
459	2001/02/21	Notaria 2a. de Barranquilla	91,502	2001/02/23
2,608	2001/10/05	Notaria 2a. de Barranquilla	95,771	2001/11/08
1,730	2004/07/29	Notaria 2. de Barranquilla	112,999	2004/08/26
416	2005/03/03	Notaria 2. de Barranquilla	116,364	2005/03/10
1,613	2005/07/28	Notaria 2. de Barranquilla	119,322	2005/08/18

C E R T I F I C A

Que de acuerdo con la(s) escritura(s) arriba citada(s), la sociedad se rige por las siguientes disposiciones:

DENOMINACION O RAZON SOCIAL:

PROCAPS S.A.-----

SIGLA: PROCAPS.

DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla.

NIT No: 890.106.527-5.

MATRICULA MERCANTIL: 24,802.

C E R T I F I C A

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 2
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
04*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

Direccion para notificaciones judiciales:
CL 80 No 78 B - 201.
De la ciudad de Barranquilla.

C E R T I F I C A

DURACION: El término de duración de la sociedad se fijó hasta el 18 de Agosto de 2073.

C E R T I F I C A

OBJETO SOCIAL: El objeto principal de la sociedad sera: a)-La fabricacion de capsulas y otros productos similares a partir de materiales tales como gelatinas u otros de distinta naturaleza, que puedan ser utilizados como envases o recipientes de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas, para uso y consumo humano y veterinario; b)-La investigacion, desarrollo y fabricacion de toda clase de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas para uso y consumo humano, animal y vegetal; c)-La compra y venta de materias primas, insumos y productos intermedios necesarios para los procesos de fabricacion de sustancias quimicas, farmaceuticas, alimenticias y cosmeticas, asi como la comercializacion interna y externa de los productos terminados, d) La compra, venta, importacion, exportacion y distribucion de toda clase de elementos instrumentales y equipos medicos, quirurgicos, odontologicos, y hospitalarios para la salud humana y animal. e) La compra, venta, exportacion y distribucion de dulces, confites, galletas y todo tipo de golosinas o alimentos para el consumo humano. f) Actuar como representante o agente de personas naturales y juridicas, nacionales y extranjeras en la realizacion de operaciones o transacciones relacionadas con la industria farmaceutica y en especial con cualquiera de las actividades descritas en los literales a), b), c). d) y e) antes descritos; g) Prestar los servicios de asesoria y consultoria en las areas administrativas, de mercadeo, analisis clinico, asistencia tecnica, investigacion, costos y produccion, exportaciones, importaciones, ventas, relacionadas con iguales o similares actividades a las que constituyen el objeto de PROCAPS S.A., asi como los de publicidad y promocion de productos quimicos, cosmeticos y farmaceuticos para uso humano, animal o industrial; h)-Adquirir, operar, administrar y explotar, a cualquier titulo, empresa o establecimientos dedicados a la investigacion, desarrollo, fabricacion o comercializacion de productos quimicos, farmaceuticos, hospitalarios o cosmeticos. En desarrollo de su objeto principal, la sociedad podra tomar interes social como accionista,

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

socio o fundador de empresas que tengan igual o similar objeto, comprar, vender, importar y exportar maquinarias, insumos y repuestos requeridos para el desarrollo de sus actividades; tomar dinero en prestamo, financiar y garantizar las operaciones comerciales que celebre con terceros relativas a su objeto; celebrar y ejecutar todo tipo de actos y contratos necesarios para desarrollar sus operaciones; girar, aceptar, otorgar y protestar todo tipo de titulos valores e instrumentos negociables; comprar, vender y constituir gravámenes sobre bienes muebles e inmuebles; designar representantes o apoderados en el pais y en el exterior y, en general, realizar cualquier acto o negocio que sea necesario o conveniente para el desarrollo de su objeto social y para la mejor proteccion de sus intereses corporativos o la de sus socios. La sociedad podra garantizar el cumplimiento de obligaciones adquiridas por terceros o por sus socios, para lo cual podra inclusive constituir gravámenes reales sobre sus bienes de cualquier naturaleza.-----

C E R T I F I C A

CAPITAL	Nro Acciones	Valor Acción
Autorizado		
\$*****2,000,000,000	*****2,000,000	*****1,000
Suscrito		
\$*****1,229,071,000	*****1,229,071	*****1,000
Pagado		
\$*****1,229,071,000	*****1,229,071	*****1,000

C E R T I F I C A

ADMINISTRACION: La direccion y administracion de la sociedad corresponde a la Asamblea General de Accionistas, a la Junta Directiva, al Presidente, al Vicepresidente y a un Gerente General. Corresponde a la Junta Directiva las siguientes funciones y atribuciones entre otras: Autorizar cualquier acto o contrato cuya cuantia sea superior al equivalente en pesos Colombianos a doscientos cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la transacion. Cuando se trate de operaciones en virtud de las cuales la sociedad garantice obligaciones de terceros o de los socios, se requerira que la operacion sea aprobada con el voto de por lo menos 2/3 partes de los integrantes de la Junta Directiva. La sociedad tendra un Presidente, quien ejercera la representacion legal de la sociedad y tendra las siguientes atribuciones entre otras: Ejecutar las decisiones de la Asamblea General de Accionistas y de la Junta Directiva. Ejercer la Representacion Legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, disistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 3
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
04*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

en pesos colombianos a doscientos cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la transacion o celebracion del acto. Las demas funciones que le correspondan como Representante Legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Presidente tendra un suplente, designado por la Junta Directiva, quien reemplazara al Presidente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con entidades facultades y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal. La sociedad tendra un Vicepresidente designado por la Junta Directiva, quien tambien ejercera la representacion legal de la sociedad, pudiendo ejercerla conjunta o separadamente con el Presidente. El vicepresidente tendra las siguientes facultades entre otras. Ejecutar dentro de su competencia las decisiones de la Asamblea General de Accionistas, de la Junta Directiva y del Presidente. Ejercer la representacion legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, desistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a ciento cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$150.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto, siempre que no se trate de enajenar bienes inmuebles o cualquier otro activo fijo de la sociedad, inclusive de naturaleza muebles, acciones, cuotas o partes de interes inversiones y todo tipo de derechos de la sociedad, o de constituir gravámenes sobre cualquiera de los anteriores, facultades que radican exclusiva y privativamente en cabeza del Presidente. Las demas funciones que le corresponda como Representante legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Vicepresidente tendra (1) suplente, designado por la Junta Directiva, quien lo reemplazara conjunta o separadamente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con identicas facultades y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal. La sociedad tendra un (1) Gerente General, con su respectivo Suplente, designados por la Junta Directiva. El Suplente reemplazara al Gerente General, en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, quien junto con el gerente general, llevaran la representacion legal de la sociedad, con identicas facultades, pudiendolas ejercer conjunta o separadamente con el Presidente y Vicepresidente, con identicas facultades

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

que el Gerente General y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del titular. El Gerente General tendra las siguientes facultades entre otras: Ejercer la representacion legal de la sociedad, en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos Colombianos a Cincuenta Mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$50.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto, siempre que no se trate de enajenar a cualquier titulo bienes inmuebles o cualquier otro activo fijo de la sociedad, inclusive de naturaleza mueble, acciones, cuotas o partes de interes, inversiones y todo tipo de derechos de la sociedad o de constituir gravámenes sobre cualquiera de las anteriores facultades que radican exclusiva y privativamente en cabeza del Presidente.

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 116 del 27 de Junio de 1997 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad:

PROCAPS S.A.-----
cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 15 de Agosto de 1997 bajo el No. 70,838 del libro respectivo, y según Acta No. 127 del 22 de Marzo de 2000 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad:

PROCAPS S.A.-----
cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 29 de Mayo de 2000 bajo el No. 87,250 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

CLASE: JUNTA DIRECTIVA

Principales

1. Minski Gontovnik Ruben	CC.*****7,463,982
2. Minski Gontovnik Meyer	CC.*****7,461,324
3. Minski Gontovnik Jose	CC.*****8,671,834

Suplentes

1. Minski Zirberblum Elliot	CC.*****72,219,541
2. Minski Deitel Daniel	*****
3. Minski Sharon	PA.*990,212,082,805

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 116 del 27 de Junio de 1997 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 15 de Agosto de 1997 bajo el No. 70,838 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Presidente.	

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 4
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
04*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

Minski Gontovnik Ruben	CC.*****7,463,982
Suplente del Presidente	
Minski Minski Abraham	CC.*****802,575
Vicepresidente	
Minski Gontovnik Meyer	CC.*****7,461,324
Suplente del vicepresidente	
Minski Gontovnik Jose	CC.*****8,671,834

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 11 del 01 de Febrero de 2001 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 12 de Febrero de 2001 bajo el No. 91,273 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Gerente General.	
Uribe Ochoa Guillermo Luis	CC.*****70,073,754

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 406 del 02 de Sep/bre de 2004 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 09 de Sep/bre de 2004 bajo el No. 113,263 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Suplente del Gerente.	
Tanaka Tatekawa Walter	CC.*****16,251,923

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 124 del 29 de Marzo de 1999 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 04 de Agosto de 1999 bajo el No. 82,226 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Revisor Fiscal Ppal.	
Vargas Pertuz Ana Isabel	CC.*****32,696,645

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 127 del 22 de Marzo de 2000 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 29 de Mayo de 2000 bajo el No. 87,250 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Suplente del Revisor Fiscal.	
Lozada Villareal Milena	CC.*****32,748,111

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 2,784 del 07 de Dic/bre de 2007, otorgada en la Notaria 2 a. de Barranquilla cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 20 de Dic/bre de 2007 bajo el No. 3,492 del libro respectivo,-----
y las inscripciones 3.492-1, 3.493, 3.494, 3.495, 3.496, 3.497, ----
3.498, 3.499, 3.500, 3.501, 3.502, 3.503, 3.504, 3.505, 3.506, ----
3.507, Consta que RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982, -----
obrando como Presidente y Representante Legal de la sociedad C.I. NATURMEGA S.A., que obrando en su condicion de Presidente y -----
Representante Legaql de la sociedad PROCAPS S.A., el presidente ----
debidamente facultado por los Estatutos Sociales y por el Maximo Organó Social, otorga los siguientes poderes: Otorgar poder -----
general, amplio y suficiente a los doctores JOSEFINA DEL CARMEN ----
MIELES BUELVAS CC.No.33.138.497; a MARCELA CARVAJALINO PAGANO -----
CC.No.22.579.748; CRISTINA VIOLI FRANCESCHINI CC.No.22.463.716, con las facultades que se transcriben a continuacion: a.- Para que ----
representen a la sociedad PROCAPS S.A, ante todo tipo de -----
autoridades administrativas y jurisdiccionales, en asuntos de ----
naturaleza civil, laboral, comercial, penal, aduanera, cambiaria, tributaria, policiva, administrativa y fiscal. b.- Contestar y ----
presentar demandas, requerimientos, recursos, pedir y aportar ----
pruebas, recibir, notificarse, ejercer la acción de tutela, -----
tramitar incidente de desacato, comparecer en los procesos que ----
cursen contra la sociedad, allanarse en nombre de la sociedad en los asuntos que sean necesarios, transigir, desistir, sustituir, renunciar y reasumir el poder. c.- La facultad expresa de -----
conciliar, por tanto pueden llegar a acuerdos conciliatorios, ----
transaccionales, judiciales o extrajudiciales o extrajudiciales, cualquiera que sea su cuantia, para lo cual las apoderadas deben aportar la autorizacion simple y escrita del Representante legal de la sociedad. d.- Podran presentar solicitudes de devolucion y/o compensacion de impuestos, ventas y rentas, recibir los pagos por las devoluciones y adelantar todo tramite o proceso administrativo ante la DIAN, de tal forma que en ningun momento quede sin -----
representacion legal de la sociedad. PODERES ESPECIALES: a.- Se ----
confiere poder especial amplio y suficiente a las personas que se determinan seguidamente, que conforman el grupo A y B, para, para que conjuntamente suscriban contratos de suministros de mercancías y servicios con entidades oficiales, hasta la suma de OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA (US800.000.00), -----
liquidados a la tasa representativa del mercado vigente en el día que se realice la respectiva transaccion. Grupo A. WALTER NANAKA TATEKAWA CC.No.16.251.923, CLAUDIA TANGARIFE CASTILLO -----
CC.No.41.660.293, CARMEN ALICIA FLOREZ CC.No.22.434.044, IVAN -----

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 5
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
04*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

VILLAREAL CAMACHO CC.No.91.201.749, CARMEN ALICIA HERRERA -----
DIAZGRANADOS CC.No.22.377.540, DAVID ANTONIO CHARRIS GIRALDO -----
CC.No.19.341.274, RICARDO DORADO HURTADO CC.No.79.715.772, JAIME
FORERO LLINAS CC.No.19.300.593. b.- Se confiere poder especial -----
amplio y suficiente al señor WILLIAM ALBERTO BARROS CERRA -----
CC.No.8.715.941, para que en nombre y representacion de PROCAPS ----
S.A., suscriban declaraciones cambiarias, aduaneras y tributarias a
que este obligada la sociedad, en el giro normal de sus negocios y
operaciones sociales, por tanto quedan facultados para firmarlas,
como tambien los demas documentos relacionados con ellas, -----
notificarse, aportar y solicitar las pruebas que sean necesarias.
c.-Otorgar poder especial amplio y suficiente al señor MARLON -----
TATIS PAREDES CC.No.72.176.874 y al señor WILLIAM ALBERTO BARROS
CERRA CC.No.8.715.941, para que en nombre y representacion de -----
PROCANPS S.A., suscriban las declaraciones, reportes y cualquier
documento relacionado con los tramites o registros de Comercio ----
Exterior y o cualquier entidad del Estado que haga sus veces: d)
Otorgar poder especial amplio y suficiente a la doctora CARMEN -----
ALICIA HERRERA DIAZGRANADOS, CC.No.22.377.540 y al doctor WALTER
TANAKA TATEKAWA, CC.No.16.251.923, para que en nombre y -----
representacion de PROCAPS S.A.; endosen los titulos valores de la
sociedad hasta por la suma de UN MIL MILLONES DE PESOS -----
(1.000.000.000.00) M.L. CUARTO: EI representante legal de la -----
sociedad PROCAPS S.A.; doctor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, manifiesta
que la presente reforma fue aprobada por la Asamblea General -----
Extraordinaria de Accionista de PROCAPS S.A., con observancia de
las disposiciones legales y estatutarias.-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,933 del 16 de Sep/bre de 2008,
otorgada en la Notaria 2 a. de Barranquilla cuya parte pertinente
se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 06 de Octubre de 2008
bajo el No. 3,748 del libro respectivo,-----
Consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982, que
comparece en su condicion de Presidente y Representante Legal de la
Sociedad PROCAPS S.A., confiere por medio de este instrumento -----
publico Poder especial Amplio y Suficiente a la doctora MILENA -----
ESCAFFI PARDO, C.C. No. 32.758.420, para que en nombre y -----
representacion de PROCAPS S.A., suscriba declaraciones cambiarias,
aduaneras y tributarias a que este obligada la sociedad en el giro
normal de sus negocios y operaciones sociales, por tanto queda ----
facultada para firmar, como tambien los demas documentos -----
relacionados con ellas, notificarse, aportar y solicitar las -----
pruebas que sean necesarias.-----

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

C E R T I F I C A

Que en esta Cámara de Comercio no aparecen inscripciones posteriores de documentos referentes a reforma, disolución, liquidación o nombramientos de representantes legales de la expresada sociedad.

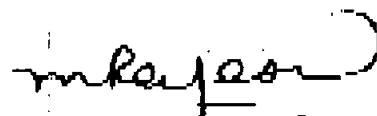
C E R T I F I C A

Que su última Renovación fue el: 27 de Marzo de 2009.

La información sobre embargos de establecimiento se suministra en Certificados de Matrícula, la de contratos sujetos a registro, en Certificados Especiales.

C E R T I F I C A

Que los actos de registro aquí certificados quedan en firme cinco días hábiles despues de la correspondiente inscripción, siempre que, dentro de dicho término, no sean objeto de los recursos de reposición ante esta entidad, y/o de apelación para ante la Superintendencia de Industria y Comercio.

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'm. Rojas', is located in the lower right quadrant of the document. The signature is written in a cursive, somewhat stylized script.



PODER ESPECIAL

Yo, **WALTER TANAKA TATEKAWA**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **PROCAPS S.A.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. 08 115511, titulada "**COMBINACION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE 3-(3-DIMETILAMINO-1-ETIL-2-METIL-PROPII)FENOL Y UN NSAID**", cuyo titular es **GRUNENTHAL GMBH.**, publicada en la gaceta No. 602 del 31 de marzo de 2009.

Nuestro apoderado queda facultado, de manera expresa, para realizar todo tipo de actos necesarios para llevar a cabo el trámite de la oposición, incluyendo, sin limitación, preparar y presentar solicitudes, hacer declaraciones, pagar tasas, contribuciones e impuestos, recabar los títulos o certificados. Asimismo quedan autorizados para impugnar administrativa y judicialmente todo lo que fuere resuelto en el expediente a que se hace expresa referencia en el presente poder, con todas las facultades generales y específicas que fuera requerido para ella.

De la misma manera, además de las facultades que le confiere la naturaleza del presente mandato, se encuentran facultados para recibir, desistir, transigir, sustituir, y reasumir el presente poder, incoar acciones, interponer recursos y demás facultades conferidas por la ley.

Dado y Firmado en Barranquilla (Colombia) a los 10 días del mes de Junio de 2009.

PROCAPS S.A.

C.C. N° 16'251.923

NIT: 890.106.527-5

Representante Legal

Acepto:

ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

T.P.A. 83823 del C.S. de la J.

LA PRESENTE DILIGENCIA
SE PRACTICA A PETICION
DE PARTE INTERESADA

**NOTARIA PRIMERA DEL CIRCULO
DE BARRANQUILLA
DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO**

Ante el Notario Primero de Barranquilla Compareció:

Walter Tanaka Takana

Identificado con: CC 16251923 de Palmaria (valle)

y declaro que es cierto el contenido del documento anterior y suya la firma.
Barranquilla.

11 JUN. 2009

[Handwritten signature]



**NOTARIA PRIMERA DE CHIA
PRESENTACION PERSONAL**

Este memorial dirigido a Superintendencia de Industria y Comercio

fué presentado personalmente ante el suscrito notario por Eliana Isaura

Morcho Bohoiguez

Identificado C.C. 51975664 De Bogotá

T.P. de Abogado No. 83823

Chía. **01 JUL. 2009**

[Handwritten signature]





19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 304 659**

51 Int. Cl.:
A61K 31/135 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Número de solicitud europea: **05027145 .1**
 86 Fecha de presentación : **18.11.2003**
 87 Número de publicación de la solicitud: **1685829**
 87 Fecha de publicación de la solicitud: **02.08.2006**

54 Título: **Utilización de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-ciclohexanodiol para el tratamiento del dolor inflamatorio.**

30 Prioridad: **22.11.2002 DE 102 54 785**
06.06.2003 DE 103 26 103

73 Titular/es: **Grünenthal GmbH**
52099 Aachen, DE

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.10.2008

72 Inventor/es: **Schiene, Klaus;**
Haase, Günter;
Kögel, Babette-Yvonne;
Friderichs, Elmar y
Jahnel, Ulrich

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.10.2008

74 Agente: **Gil Vega, Víctor**

ES 2 304 659 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).

ES 2 304 659 T3

DESCRIPCIÓN

Utilización de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-ciclohexanodiol para el tratamiento del dolor inflamatorio.

La invención se refiere a la utilización de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-ciclohexanodiol para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor inflamatorio.

El tratamiento de estados de dolor crónicos y no crónicos tiene gran importancia en medicina. Actualmente existe una necesidad mundial de terapias para el dolor adicionales, no exclusivamente de tipo opioide, pero sí eficaces. La necesidad de acción urgente para lograr un tratamiento satisfactorio para el paciente y selectivo de estados de dolor crónicos y no crónicos, debiendo entenderse con ello un tratamiento del dolor eficaz y satisfactorio para el paciente, se documenta en la gran cantidad de trabajos científicos que han aparecido últimamente en el campo de la analgesia aplicada o de la investigación fundamental sobre la nocicepción.

Por ejemplo, en los documentos EP 0 753 506 y WO 02/26694 se describen derivados de tramadol que son adecuados para el tratamiento del dolor.

Aunque los analgésicos habitualmente utilizados para el tratamiento del dolor, por ejemplo opioides, inhibidores de reabsorción de NA y 5HT, AINE (antiinflamatorios no esteroideos) y también inhibidores de COX, son eficaces para la analgesia, a veces producen efectos secundarios, sobre todo en el caso de los opioides, cuyo efecto es más fuerte.

Por consiguiente, el objetivo de la presente invención consistía en encontrar sustancias que fueran adecuadas para el tratamiento del dolor y que, a dosis eficaces, al mismo tiempo preferentemente tuvieran menos efectos secundarios que las sustancias conocidas en el estado actual de la técnica.

Este objetivo se resolvió mediante el compuesto A, esto es (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-ciclohexanodiol, y su utilización para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor inflamatorio.

Un objeto de la invención es la utilización de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-ciclohexanodiol para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor inflamatorio, pudiendo estar presente el (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-ciclohexanodiol en forma de ácido o base o en forma de sales, en particular de sales fisiológicamente compatibles, o en forma de solvato, en particular de hidrato, tanto en forma de mezcla racémica como en forma de enantiómero puro o en mezcla.

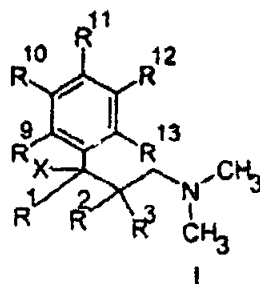
El objeto de la solicitud se limita en lo sucesivo al compuesto seleccionado A, es decir al (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-ciclohexanodiol y a su utilización para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor inflamatorio.

Sorprendentemente se ha comprobado que una combinación seleccionada de analgésicos del grupo A con inhibidores de COX II tienen un excelente efecto analgésico. Además, dosis muy bajas de estas combinaciones resultan ser tan eficaces, claramente más de lo esperado, que los principios activos combinados se pueden utilizar a bajas dosis. Es de suponer que así se reducen claramente los efectos secundarios que se producen cuando se requieren dosis mayores.

Por consiguiente, un objeto de la invención consiste en una combinación de principios activos formada por como mínimo un compuesto A analgésico y como mínimo un inhibidor de COX II, seleccionándose el compuesto A entre:

- Grupo a), incluyendo:

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



ES 2 304 659 T3

donde

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

R^1 se selecciona entre alquilo(C_{1-4}) ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

R^2 y R^3 se seleccionan, en cada caso, independientemente entre sí, entre H o alquilo(C_{1-4}) ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

o

R^2 y R^3 forman conjuntamente un grupo cicloalquilo(C_{4-7}) saturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

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

seleccionándose R^{14} entre alquilo(C_{1-6}); piridilo, tienilo, tiazolilo, fenilo, bencilo o fenetilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; $\text{PO}(\text{O}-\text{alquilo}(\text{C}_{1-4}))_2$, $\text{CO}(\text{O}-\text{alquilo}(\text{C}_{1-3}))$, $\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{alquilo}(\text{C}_{1-3}))$, $\text{CO}(\text{alquilo}(\text{C}_{1-3}))$, $\text{CO}-\text{CHR}^{17}-\text{NHR}^{18}$, $\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}^{15}$, con R^{15} igual a *orto*- $\text{OCO}-\text{alquilo}(\text{C}_{1-3})$ o *meta*- o *para*- $\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{16})_2$, siendo R^{16} alquilo(C_{1-4}) o 4-morfolino, pudiendo los grupos alquilo de R^{14} , R^{15} y R^{16} ser lineales o ramificados, saturados o insaturados, sustituidos de forma simple o múltiple o no sustituidos;

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

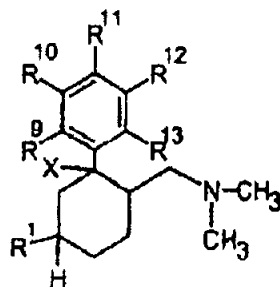
o

R^9 y R^{10} ó R^{10} y R^{11} forman conjuntamente un anillo OCH_2O , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $\text{OCH}=\text{CH}$, $\text{CH}=\text{CHO}$, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{O}$, $\text{OC}(\text{CH}_3)=\text{CH}$, $(\text{CH}_2)_4$ u $\text{OCH}=\text{CHO}$;

en caso dado en forma de sus racematos, de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; en la forma representada o en forma de sus ácidos o bases o en forma de sus sales, en particular de sales fisiológicamente compatibles, o en forma de solvatos, en particular de hidratos:

Grupo b), incluyendo:

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



II

donde

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

R^1 se selecciona entre alquilo(C_{1-4}), bencilo, CF_3 , OH, $\text{OCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, O-alquilo(C_{1-4}), Cl o F; y

ES 2 304 659 T3

R⁹ a R¹³ se seleccionan, en cada caso, independientemente entre sí, entre H, F, Cl, Br, I, CH₃F, CHF₃, CF₃, OH, SH, OR¹⁴, OCF₃, SR¹⁴, NR¹⁷R¹⁸, SOCH₃, SOCF₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, CN, COOR¹⁴, NO₂, CONR¹⁷R¹⁸; alquilo(C₁₋₆) ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; fenilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

seleccionándose R¹⁴ entre alquilo(C₁₋₆); piridilo, tienilo, tiazolilo, fenilo, bencilo o fenetilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; PO(O-alquilo(C₁₋₄))₂, CO(O-alquilo(C₁₋₅)), CONH-C₆H₄-(alquilo(C₁₋₃)), CO(alquilo(C₁₋₅)), CO-CHR¹⁷-NHR¹⁸, CO-C₆H₄-R¹⁵, con R¹⁵ igual a *orto*-OCO-alquilo(C₁₋₃) o *meta*- o *para*-CH₂N(R¹⁶)₂, siendo R¹⁶ alquilo(C₁₋₄) o 4-morfolino, pudiendo los grupos alquilo de R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ ser lineales o ramificados, saturados o insaturados, sustituidos de forma simple o múltiple o no sustituidos;

seleccionándose R¹⁷ y R¹⁸, en cada caso, independientemente entre sí, entre H, alquilo(C₁₋₆) ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; fenilo, bencilo o fenetilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

o

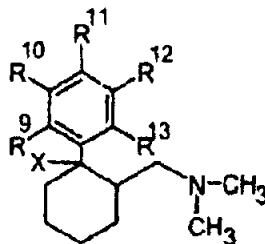
R⁹ y R¹⁰ ó R¹⁰ y R¹¹ forman conjuntamente un anillo OCH₂O, OCH₂CH₂O, OCH=CH, CH=CHO, CH=C(CH₃)O, OC(CH₃)=CH, (CH₂)₄ u OCH=CHO;

en caso dado en forma de sus racematos, de estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; en la forma representada o en forma de sus ácidos o bases o en forma de sus sales, en particular de sales fisiológicamente compatibles, o en forma de sus solvatos, en particular de hidratos;

y/o

Grupo c), incluyendo:

compuestos de 6-dimetilaminometil-1-fenilciclohexano de fórmula general III



III

donde

X se selecciona entre OH, F, Cl, H u OC(O)R⁷, seleccionándose R⁷ entre alquilo(C₁₋₃) ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; y

R⁹ a R¹³ se seleccionan, en cada caso, independientemente entre sí, entre H, F, Cl, Br, I, CH₃F, CHF₃, CF₃, OH, SH, OR¹⁴, OCF₃, SR¹⁴, NR¹⁷R¹⁸, SOCH₃, SOCF₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, CN, COOR¹⁴, NO₂, CONR¹⁷R¹⁸; alquilo(C₁₋₆) ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; fenilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

seleccionándose R¹⁴ entre alquilo(C₁₋₆); piridilo, tienilo, tiazolilo, fenilo, bencilo o fenetilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; PO(O-alquilo(C₁₋₄))₂, CO(O-alquilo(C₁₋₅)), CONH-C₆H₄-(alquilo(C₁₋₃)), CO(alquilo(C₁₋₅)), CO-CHR¹⁷-NHR¹⁸, CO-C₆H₄-R¹⁵, con R¹⁵ igual a *orto*-OCO-alquilo(C₁₋₃) o *meta*- o *para*-CH₂N(R¹⁶)₂, siendo R¹⁶ alquilo(C₁₋₄) o 4-morfolino, pudiendo los grupos alquilo de R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ ser ramificados o no ramificados, saturados o insaturados, sustituidos de forma simple o múltiple o no sustituidos;

seleccionándose R¹⁷ y R¹⁸, en cada caso, independientemente entre sí, entre H, alquilo(C₁₋₆) ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; fenilo, bencilo o fenetilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

o

$$R^9yR^{10}6R^{10}yR^{11}\text{ forman conjuntamente un anillo } OCH_2O, OCH_2CH_2O, OCH=CH, CH=CHO, CH=C(CH_3)O, OC(CH_3)=CH, (CH_2)_nOCH=CHO;$$

con la condición de que cuando R^i, R^{i+1} y R^{i+2} sean iguales a I y uno de R^{i+1} o R^{i+2} sea I y el otro signifique OCH_3 , X no puede ser OH ;

en casos dados en forma de sus racematos, de estereoisómeros secundarios, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; en la forma representada, o en forma de sus ácidos o sales o en forma de sus derivados farmacéuticos, en particular de sus sales, en particular de sal fisiológicamente compatibles, o en forma de sus sales, en particular de hidratos.

10

En el sentido de esta invención, por el concepto "grupos alquilo o cicloalquilo" se entienden hidrocarburos saturados e insaturados (pero no aromáticos), ramificados o no ramificados, que pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos. En este contexto, alquilo (C_{1-2}) representa C_1 o C_2 -alquilo, C_{1-3} representa C_1 , C_2 o C_3 -alquilo, alquilo (C_{1-2}) representa C_1 o C_2 -alquilo, alquilo (C_{1-3}) representa C_1 , C_2 o C_3 -alquilo, alquilo (C_{1-4}) representa C_1 , C_2 , C_3 o C_4 -alquilo, alquilo (C_{1-5}) representa C_1 , C_2 , C_3 , C_4 o C_5 -alquilo, alquilo (C_{1-6}) representa C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 o C_6 -alquilo, alquilo (C_{1-7}) representa C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 o C_7 -alquilo, alquilo (C_{1-8}) representa C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 o C_8 -alquilo, alquilo (C_{1-9}) representa C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 o C_9 -alquilo, alquilo (C_{1-10}) representa C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 o C_{10} -alquilo, alquilo (C_{1-11}) representa C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} o C_{11} -alquilo, alquilo (C_{1-12}) representa C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} o C_{12} -alquilo, alquilo (C_{1-13}) representa C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} o C_{13} -alquilo, alquilo (C_{1-14}) representa C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} o C_{14} -alquilo, alquilo (C_{1-15}) representa C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} o C_{15} -alquilo, alquilo (C_{1-16}) representa C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} o C_{16} -alquilo, alquilo (C_{1-17}) representa C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} o C_{17} -alquilo, alquilo (C_{1-18}) representa C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} o C_{18} -alquilo, alquilo (C_{1-19}) representa C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} o C_{19} -alquilo, alquilo (C_{1-20}) representa C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} o C_{20} -alquilo, alquilo (C_{1-21}) representa C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} , C_{20} o C_{21} -alquilo, alquilo (C_{1-22}) representa C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} , C_{20} , C_{21} o C_{22} -alquilo, alquilo (C_{1-23}) representa C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} , C_{20} , C_{21} , C_{22} o C_{23} -alquilo, alquilo (C_{1-24}) representa C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} , C_{20} , C_{21} , C_{22} , C_{23} o C_{24} -alquilo, alquilo (C_{1-25}) representa C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} , C_{20} , C_{21} , C_{22} , C_{23} , C_{24} o C_{25} -alquilo, alquilo (C_{1-26}) representa C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} , C_{20} , C_{21} , C_{22} , C_{23} , C_{24} , C_{25} o C_{26} -alquilo, alquilo (C_{1-27}) representa C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} , C_{20} , C_{21} , C_{22} , C_{23} , C_{24} , C_{25} , C_{26} o C_{27} -alquilo, alquilo (C_{1-28}) representa C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} , C_{20} , C_{21} , C_{22} , C_{23} , C_{24} , C_{25} , C_{26} , $C_{27}</$

C2-, C3-, C4-, C5-, C6- o C7-alquilo, alquil(o)(C₍₁₋₈₎) representa C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7- o C8-alquilo, alquil(o)₍₁₋₁₀₎ representa C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9- o C10-alquilo y alquil(o)₍₁₋₁₈₎ representa C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9-, C10-, C11-, C12-, C13-, C14-, C15-, C16-, C17- o C18-alquilo. Además, cicloal-C3-, C4-, C5-, C6-, C7- o C8-cicloalquilo, cicloalquil(o)₍₃₋₅₎ representa C3-, C4- o C5-cicloalquilo, cicloalquil(o)₍₃₋₅₎ representa C3-, C4- o C5-cicloalquilo, cicloalquil(o)₍₃₋₅₎ representa C3-, C4- o C5-cicloalquilo, cicloalquil(o)₍₃₋₅₎ representa C3-, C4- o C5-cicloalquilo.

lo, cicloalquilino(C_{3-8}) representa (C_3 -, C_4 -, C_5 -, C_6 -, C_7 - o C_8 -cicloalquilino, cicloalquilino(C_{3-8}) representa (C_4 - o C_5 -cicloalquilino, cicloalquilino(C_{4-6}) representa (C_4 -, C_5 - o C_6 -cicloalquilino, cicloalquilino(C_{4-7}) representa (C_4 -, C_5 -, C_6 - o C_7 -cicloalquilino, cicloalquilino(C_{5-6}) representa (C_5 - o C_6 -cicloalquilino y cicloalquilino(C_{5-7}) representa (C_5 -, C_6 - o C_7 -cicloalquilino, este también incluye cicloalquilino copolimerizables en los que 1 ó 2 átomos de carbono son sustituidos por nitrógeno, oxígeno o azufre".

en particular, cicloalquinos insaturados de forma simple o múltiple, preferentemente de forma simple, sin heteroátomos en el anillo, siempre que el cicloalquino no constituya ningún sistema aromático; 1-propinilo, metilciclo, bencilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1,1-dimetilpentilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentimethyl, ciclohexyl, cicloheptilo, ciclooctilo, pero también adamantilo, C₁₁H₇, ClF₃ o C₁₁F₇O₁₁, y también pirazolinona, oxapirazinonana, [1-4]-dioxano o dioxolano.

En relación con alquilo y cicloalquilo, siempre que no se utiliza expresamente de otro modo, por el concepto "sustituido" en el sentido de esta invención se entiende la sustitución de como mínimo un grupo hidrógeno (en casos "sustituido" por F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OCH₃, SCH₃, N(CH₃)₂, NHCH₃, n OH), dejando entenderse por "sustituido" en el mismo sentido los casos de sustitución múltiple, que la sustitución tiene lugar tanto en átomos diferentes como en átomos iguales de forma múltiple, con sustituyentes iguales o diferentes, por ejemplo de forma triple en el mismo átomo de C, como en el caso del Cl₃, o en ligandos diferentes, como en el caso del -C(CH₃)₃-CH=CH-CH₃. Los sustituyentes especialmente preferentes en este contexto son F, Cl y OH. En cuanto al cicloalquilo, un grupo hidrógeno también puede sustituirse por O-alquilo(C₁₋₇) o alquilo(C₁₋₇) (en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido), en particular metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, Cl₂, metoxi o etoxi.

55 Por el concepto $(CH_2)_{\lambda_6}$ se ha de entender $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-$, por $(CH_2)_{\lambda_4}$ se ha de entender $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-$, etc.

⁵⁰ Por "grupo arilo" se entienden sistemas de anillo con como mínimo un anillo aromático pero sin heteroátomos en ninguno de los anillos. Como ejemplos se mencionan los grupos fenilo, naltilo, fluorantilo, fluorantilo, tetraantilo o indantilo, que pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos.

[illegible]

60 En relación con arilo y heteroarilo, por el concepto "sustituido" se entiende la sustitución del arilo o heteroarilo con R²², (OR²², un halógeno, pretercamente F y/o Cl, un (C₁₋₆), un CN, un NO₂, un NR²²R²², un alquilo(C₁₋₆) (saturado), un alcoxi(C₁₋₆), un cicloalcoxi(C₁₋₈) o un alquileno(C₂₋₆).

In este contexto,

65 el grupo R^{2-} representa H , alquil(C_{1-10}), preferentemente alquil(C_{1-6}), un grupo arilo o heteroarilo, o un grupo arilo o heteroarilo unido a través de un alquil(C_{1-3}) saturado o a través de un grupo alquileno(C_{1-3}), no pudiendo estos grupos arilo y heteroarilo estar sustituidos a su vez con grupos arilo o heteroarilo;

ES 2 304 659 T3

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

o los grupos R^{23} y R^{24} significan conjuntamente $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{25}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_3$; y

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

Por el concepto "sal" se ha de entender cualquier forma del principio activo según la invención en la que éste adopte una forma iónica o esté cargado y acoplado a un contraión (un catión o anión) o se encuentre en solución. Por este concepto también se han de entender complejos del principio activo con otras moléculas e iones, en particular complejos formados a través de interacciones iónicas. En particular, por dicho concepto se entienden (y esto también constituye una forma de realización preferente de esta invención) sales fisiológicamente compatibles, en particular sales fisiológicamente compatibles con cationes o bases y sales fisiológicamente compatibles con aniones o ácidos, o una sal formada con un ácido fisiológicamente compatible o con un catión fisiológicamente compatible.

En el sentido de esta invención, por el concepto "sal fisiológicamente compatible con aniones o ácidos" se entienden sales de como mínimo uno de los compuestos según la invención, en la mayoría de los casos protonizado, por ejemplo en el nitrógeno, como catión, con como mínimo un anión, que son fisiológicamente compatibles, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. En particular, en el sentido de esta invención, por dicho concepto se entiende la sal formada con un ácido fisiológicamente compatible, es decir, sales del principio activo correspondiente con ácidos inorgánicos u orgánicos que son fisiológicamente compatibles, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. Como ejemplos de sales fisiológicamente compatibles de determinados ácidos se mencionan las sales de los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, málico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico, 1,1-dioxo-1,2-dihidro1 β -benzo[d]isotiazol-3-ona (ácido sacárico), ácido monometilsebáico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α -lipoico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico y/o ácido aspártico. La sal clorhidrato y citrato son especialmente preferentes.

En el sentido de esta invención, por el concepto "sal formada con un ácido fisiológicamente compatible" se entienden sales del principio activo correspondiente con ácidos inorgánicos u orgánicos que son fisiológicamente compatibles, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. El clorhidrato y el citrato son especialmente preferentes. Como ejemplos de ácidos fisiológicamente compatibles se mencionan los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico, 1,1-dioxo-1,2-dihidro1 β -benzo[d]isotiazol-3-ona (ácido sacárico), ácido monometilsebáico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α -lipoico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico y/o ácido aspártico.

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

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

El documento DE 44 26 245 A1 da a conocer compuestos del grupo a) y su preparación. El documento DE 195 25 137 A1 da a conocer compuestos de los grupos b) y c) y su preparación.

Por "inhibidores de COX II" se entienden inhibidores selectivos de COX II, la isoforma inducible de la ciclooxigenasa. El término "ciclooxigenasa" es sinónimo de "prostaglandinaendoperoxido-sintasa", una enzima que reúne la función de una dioxigenasa y de una peroxidasa y que, como enzima llave, cataliza la transformación del ácido araquidónico en prostaglandina H₂ o peróxidos (véase Walter de Gruyter Pschyrembel, edición 258; Roche Lexikon Medizin, 4ª edición). En las páginas 13 a 126, y sobre todo 21 a 31, de "Analgesics. From Chemistry and Pharmacology to Clinical Application"; editores Buschmann y col., 1ª edición, editorial Wiley-VCH, 2002, se puede encontrar más información con respecto a los inhibidores de COX II y en particular relaciones de los mismos. La totalidad del contenido de dicha sección del libro forma parte de la descripción de esta invención. Principalmente, por "inhibidores de COX II" se entienden por ejemplo celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib, parecoxib, etodolaco, meloxicam o nimesulida. El celecoxib, que se vende bajo el nombre LOSEC® o Prilosec® o CELEBREX®, es especialmente importante, al igual que el rofecoxib, que se vende bajo el nombre VIOXX®. Preferentemente, en este contexto por

ES 2 304 659 T3

"selectivo" se entiende correspondientemente que el compuesto muestra una inhibición más fuerte del COX II que del COX I y/o principalmente que presenta una $IC_{50} \geq 5$ veces menor en caso del COX II que en el caso del COX I.

En una forma de realización preferente de la combinación según la invención, el compuesto A del grupo a) se selecciona de entre los compuestos de fórmula I donde:

X se selecciona entre OH, F, Cl, OC(O)CH₃ o H, preferentemente OH, F, OC(O)CH₃ o H;

y/o

R¹ se selecciona entre alquilo(C₁₋₄) saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; preferentemente CH₃, C₂H₅, C₄H₉ o t-butilo, en particular CH₃ o C₂H₅;

y/o

R² y R³ se seleccionan, independientemente entre sí, entre H, alquilo(C₁₋₄) saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; preferentemente H, CH₃, C₂H₅, i-propilo o t-butilo, en especial H o CH₃, en particular R³ = H;

o

R² y R³ forman conjuntamente un grupo cicloalquilo(C₅₋₆) saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, preferentemente saturado y no sustituido, en particular ciclohexilo;

y/o

R⁹ a R¹³, siendo 3 ó 4 de los grupos R⁹ a R¹³ H, se seleccionan, independientemente entre sí, entre H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃ o alquilo(C₁₋₄) saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; OR¹⁴ o SR¹⁴, seleccionándose R¹⁴ entre alquilo(C₁₋₃) saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; preferentemente H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OCH₃ o SCH₃; o R¹² y R¹¹ forman un anillo 3,4-OCH=CH:

en particular

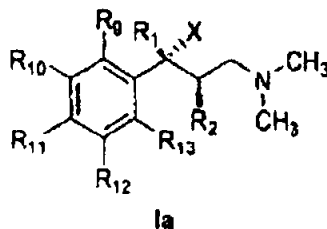
cuando R⁹, R¹¹ y R¹³ son H, uno de R¹⁰ y R¹² también es igual a H, mientras que el otro se selecciona entre Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ o SR¹⁴, preferentemente OH, CF₂H, OCH₃ o SCH₃; o

cuando R⁹ y R¹³ son H y R¹¹ es OH, OCH₃, Cl o F, preferentemente Cl, uno de R¹⁰ y R¹² también es H, mientras que el otro es OH, OCH₃, Cl o F, preferentemente Cl; o

cuando R⁹, R¹⁰, R¹² y R¹³ son H, R¹¹ se selecciona entre CF₃, CF₂H, Cl o F, preferentemente F; o

cuando R¹⁰, R¹¹ y R¹² son H, uno de R⁹ y R¹³ también es H, mientras que el otro se selecciona entre OH, OC₂H₅ u OC₃H₇.

Principalmente en el caso de los compuestos del grupo a), se utilizan compuestos de fórmula I con R³ = H, que se encuentran en forma de diastereoisómeros con la configuración relativa la



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

Principalmente en el caso de los compuestos del grupo a), se utiliza un compuesto A seleccionado de entre el siguiente grupo:

- (2RS,3RS)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol,

ES 2 304 659 T3

- (+)-(2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol,
- (2RS,3RS)-3-(3,4-diclorofenil)-1-dimetilamino-2-metil-3-pentanol,
- 5 - (2RS,3RS)-3-(3-difluorometil-fenil)-1-dimetilamino-2-metil-3-pentanol,
- (2RS,3RS)-1-dimetilamino-2-metil-3-(3-metilsulfenil-fenil)-3-pentanol,
- (3RS)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-4,4-dimetil-3-pentanol,
- 10 - (2RS,3RS)-3-(3-dimetilamino-1-etil-1-hidroxi-2-metilpropil)fenol,
- (1RS,2RS)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)fenol,
- 15 - (+)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)fenol,
- (+)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)fenol,
- (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol,
- 20 - (+)-(1R,2R)-acetato de 3-dimetilamino-1-etil-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropilo,
- (1RS)-1-(1-dimetilaminometil-ciclohexil)-1-(3-metoxifenil)-1-propanol,
- 25 - (2RS,3RS)-3-(4-clorofenil)-1-dimetilamino-2-metil-3-pentanol,
- (+)-(2R,3R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-1-hidroxi-2-metilpropil)fenol,
- (2RS,3RS)-4-dimetilamino-2-(3-metoxifenil)-3-metil-2-butanol y
- 30 - (+)-(2R,3R)-4-dimetilamino-2-(3-metoxifenil)-3-metil-2-butanol,

preferentemente en forma de clorhidrato.

35 En una forma de realización preferente de la combinación según la invención, el compuesto A del grupo b) se selecciona de entre los compuestos de fórmula II donde

X se selecciona entre OH, F, Cl, OC(O)CH₃ o H, preferentemente OH, F o H, en particular OH,

40 y/o

R¹ se selecciona entre alquilo(C₁₋₄), CF₃, OH, O-alquilo(C₁₋₄), Cl o F, preferentemente OH, CF₃ o CH₃;

y/o

45 R⁹ a R¹³, siendo 3 ó 4 de los grupos R⁹ a R¹³ H, se seleccionan, independientemente entre sí, entre H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, o alquilo(C₁₋₄) saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; OR¹⁴ o SR¹⁴, seleccionándose R¹⁴ entre alquilo(C₁₋₃) saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; preferentemente H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OCH₃ o SCH₃,

50 o R¹² y R¹¹ forman un anillo 3,4-OCH=CH,

en particular

55 cuando R⁹, R¹¹ y R¹³ son H, uno de R¹⁰ y R¹² también es H, mientras que el otro se selecciona entre Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ o SR¹⁴, preferentemente OH, CF₂H, OR¹⁴ o SCH₃, en especial OH u O-alquilo(C₁₋₃), en particular OH u OCH₃, o

60 cuando R⁹ y R¹³ son H y R¹¹ es OH, OCH₃, Cl o F, preferentemente Cl, uno de R¹⁰ y R¹² también es H, mientras que el otro es OH, OCH₃, Cl o F, preferentemente Cl; o

cuando R⁹, R¹⁰, R¹² y R¹³ son H, R¹¹ se selecciona entre CF₃, CF₂H, Cl o F, preferentemente F; o

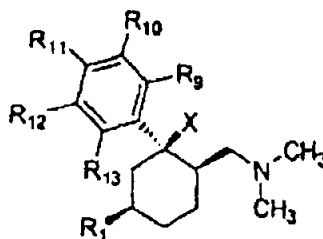
65 cuando R¹⁰, R¹¹ y R¹² son H, uno de R⁹ y R¹³ también es H, mientras que el otro se selecciona entre OH, OC₂H₅ u OC₃H₇;

ES 2 304 659 T3

de forma particularmente preferente

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

Principalmente en el caso de los compuestos del grupo b), se utilizan compuestos de fórmula II en forma de diastereoisómeros con la configuración relativa IIa



IIa

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

Principalmente en el caso de los compuestos del grupo b), se utiliza un compuesto A seleccionado de entre el siguiente grupo:

- (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-ciclohexanodiol,
- (+)-(1R,3R,6R)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-ciclohexanodiol,
- (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-hidroxifenil)-1,3-ciclohexanodiol,
- (1RS,3SR,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-ciclohexanodiol,
- (+)-(1R,2R,5S)-3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-5-metilciclohexil)fenol o
- (1RS,2RS,5RS)-3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-5-trifluorometilciclohexil)-fenol.

preferentemente en forma de clorhidrato.

En una forma de realización preferente de la combinación según la invención, el compuesto A del grupo c) se selecciona de entre los compuestos de fórmula III donde

X se selecciona entre OH, F, Cl, $OC(O)CH_3$ o H, preferentemente OH, F o H, en particular F o H,

y/o

R^9 a R^{13} , siendo 3 ó 4 de los grupos R^9 a R^{13} H, se seleccionan, independientemente entre sí, entre H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 o alquilo(C_{1-4}) saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; OR^{14} o SR^{14} , seleccionándose R^{14} entre alquilo(C_{1-4}) saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; preferentemente H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OCH_3 o SCH_3 ,

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

caracterizada en particular porque

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

cuando R^9 y R^{13} son H y R^{11} es OH, OCH_3 , Cl o F, preferentemente Cl, uno de R^{10} y R^{12} también es H, mientras que el otro es OH, OCH_3 , Cl o F, preferentemente Cl; o

cuando R^9 , R^{10} , R^{12} y R^{13} son H, R^{11} se selecciona entre CF_3 , CF_2H , Cl o F, preferentemente F; o

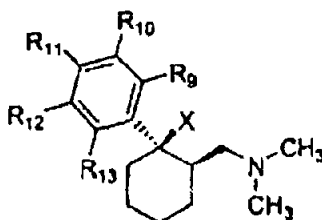
ES 2 304 659 T3

cuando R^{10} , R^{11} y R^{12} son H, uno de R^9 y R^{13} también es H, mientras que el otro se selecciona entre OH, OC_2H_5 u OC_3H_7 ;

de forma particularmente preferente

cuando R^9 , R^{11} y R^{13} son H, uno de R^{10} y R^{12} también es H, mientras que el otro se selecciona entre Cl, F, OH, SH, CF_3 , OR^{14} o SR^{14} , preferentemente OH u OR^{14} , en especial OH u O-alkilo (C_{1-3}), en particular OH u OCH_3 .

Principalmente en el caso de los compuestos del grupo c), se utilizan compuestos de fórmula III en forma de diastereoisómeros con la configuración relativa IIIa



IIIa

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

Principalmente en el caso de los compuestos del grupo c), se utiliza un compuesto A seleccionado de entre el siguiente grupo:

- (+)-(1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-1-fluorociclohexil)fenol,

- (+)-(1S,2S)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol o

- (-)-(1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol,

preferentemente en forma de clorhidrato.

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

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

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

ES 2 304 659 T3

Son preferibles los medicamentos que contienen como mínimo entre un 0,05 y un 90,0% en peso de la combinación de principios activos, en particular en dosis eficaces bajas, para evitar efectos secundarios o analgésicos. Normalmente se administran de 0,1 a 5.000 mg/kg, en particular de 1 a 500 mg/kg, preferentemente de 2 a 250 mg/kg de peso corporal, de dicha combinación. Pero también es preferente y habitual la administración de 0,01 a 5 mg/kg, preferentemente de 0,03 a 2 mg/kg, en particular de 0,05 a 1 mg/kg de peso corporal.

Sustancias auxiliares pueden ser, por ejemplo, agua, etanol, 2-propanol, glicerina, etilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glucosa, fructosa, lactosa, sacarosa, dextrosa, melaza, almidón, almidón modificado, gelatina, sorbitol, inositol, manitol, celulosa microcristalina, metilelulosa, carboximetilelulosa, acetato de celulosa, goma laca, alcohol cetílico, polivinilpirrolidona, parafinas, ceras, gomas naturales y sintéticas, goma arábiga, alginatos, dextrano, ácidos grasos saturados e insaturados, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de cinc, estearato de glicerilo, sulfato de lauril-sodio, aceites comestibles, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de soja, lecitina, lactato sódico, polioxietileno y polioxipropileno ésteres de ácidos grasos, sorbitano ésteres de ácidos grasos, ácido sórbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido tánico, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, óxido de magnesio, óxido de cinc, dióxido de silicio, óxido de titanio, dióxido de titanio, sulfato de magnesio, sulfato de cinc, sulfato de calcio, hidróxido potásico, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, bromuro de potasio, yoduro de potasio, talco, caolín, pectina, crospovidona, agar y bentonita.

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

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

Dado que se ha comprobado que resulta especialmente preferente que el inhibidor de COX II sea administrado antes de la administración del analgésico elegido (compuesto A), en particular como mínimo 30 minutos antes, preferiblemente 1 hora antes, las formulaciones galénicas con un perfil de liberación correspondiente son especialmente preferentes. Un ejemplo de ello podría consistir en un sistema de liberación por ósmosis para lograr una liberación retardada del compuesto A con un revestimiento que contiene el inhibidor de COX II y que libera éste con la antelación correspondiente. En un sistema de liberación de este tipo, preferentemente oral, como mínimo una y en particular todas las superficies del sistema de liberación, preferentemente la superficie o las superficies que están o pueden estar en contacto con el medio de liberación, son semipermeables, preferiblemente están provistas de un revestimiento semipermeable, de modo que la superficie o las superficies son permeables al medio de liberación pero son esencialmente impermeables, de forma preferente totalmente impermeables, al principio activo, el compuesto A, presentando la superficie o las superficies y en caso dado el revestimiento como mínimo una abertura para la liberación del principio activo, el compuesto A. Además, precisamente la superficie o las superficies que están en contacto con el medio de liberación están provistas de un revestimiento que contiene y libera el inhibidor de COX II. Preferentemente, por este sistema se ha de entender un sistema en forma de pastilla con una abertura de descarga, un núcleo de medicamento osmótico, una membrana semipermeable y una parte polimérica que ejerce una presión. Un buen ejemplo y preferente de un sistema de este tipo es el sistema OROS® de ALZA Corporation, EE.UU., cuya página de Internet u otras informaciones de producto incluyen detalles sobre el sistema OROS®. En particular, también el sistema OROS® Push-Pull™, el sistema OROS® Delayed Push-Pull™, el sistema OROS® Multi-Layer Push-Pull™, el sistema OROS® Push-Stick, y en caso dado, en determinados planteamientos, también el L-OROS™. Las patentes US 4.765.989, US 4.783.337 y US 4.612.008, cuyo contenido completo forma parte de la descripción de esta invención, dan a conocer formas de realización y ejemplos de la producción concreta de sistemas de liberación por ósmosis.

Otro ejemplo consiste en pastillas gel-matriz, tal como los productos desarrollados por Penwest Pharmaceuticals (por ejemplo como TimeRX). Los documentos US 5.330.761, US 5.399.362, US 5.472.711 y US 5.455.046 dan a conocer ejemplos adecuados. En este contexto es particularmente adecuada una formulación en matriz retardante con una distribución no homogénea de la combinación de principios activos donde el inhibidor de COX II se encuentra en mayor cantidad en la zona exterior (la parte que más rápidamente entra en contacto con el medio de liberación) de la matriz y el analgésico elegido (compuesto A) se encuentra en mayor cantidad en el interior de la matriz. Al entrar en contacto con el medio de liberación, la capa exterior de la matriz primero se hincha (y con relativa rapidez) y libera en primer lugar el inhibidor de COX II y después se produce la liberación claramente retardada del compuesto A. Las matrices correspondientes son, por ejemplo, matrices con un 1 a un 80% en peso de uno o más polímeros hidrófilos o hidrófobos como formadores de matriz farmacéuticamente aceptables. El documento DE 33 09 516 A1 da a conocer otro ejemplo de una matriz adecuada.

ES 2 304 659 T3

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

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

Otro objeto preferente de la invención consiste en una terapia, en particular en un esquema de terapia, donde, para el tratamiento del dolor, el inhibidor de COX II se administra antes de la administración del analgésico elegido (compuesto A), ya que se ha comprobado que este sistema resulta especialmente favorable. En este contexto es especialmente preferente administrar el inhibidor del COX II como mínimo 30 minutos antes, en especial 1 hora antes, de la administración del compuesto A. Esto puede llevarse a cabo por ejemplo directamente por el médico que efectúa el tratamiento, pero también por el propio paciente (por ejemplo después de recibir instrucciones del médico). La combinación de principios activos también se puede presentar por separado en preparados medicinales diferentes, en particular en envases medicinales diferentes. Otra forma de realización posible y favorable de esta invención podría consistir en un *kit* en el que los principios activos de la combinación de principios activos según la invención se presentaran separados en el espacio pero que se vendieran juntos, por ejemplo en un envase medicinal. Este "*kit*" también constituye una forma de realización preferente de la invención.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos aclaran la invención sin limitar por ello el objeto de la misma.

Ejemplo 1

Efecto supraaditivo en el test de Randall-Selitto

A continuación se relacionan los compuestos ensayados en cuanto a su eficacia. La numeración se utiliza en los ejemplos y en las figuras.

Compuesto A

Nombre	Comp. nº
(1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil) fenol; clorhidrato	1
(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol; clorhidrato	2
(1S,2S)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol; clorhidrato	3
(1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-ciclohexanodiol; clorhidrato	4

Inhibidores de COX II

Nombre	Comp. nº
Celecoxib	101
Rofecoxib	102
Celecoxib en forma del medicamento preparado CELEBREX®	103
Rofecoxib en forma del medicamento preparado VIOXX®	104

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

ES 2 304 659 T3

Figura 3: Efecto supraaditivo de la combinación del compuesto analgésico elegido nº 4 (compuesto A) con el inhibidor de COX II (compuesto nº 103) en el test de Randall-Selitto con administración retrasada en un intervalo de 75 a 90 minutos después de la administración del compuesto 4. El inhibidor de COX fue administrado a las ratas vía p.o. 1 hora antes de la administración del compuesto nº 4.

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

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

Ejemplo 2

Test Writhing en ratones

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

Los animales reciben como estímulo de dolor ácido acético al 9% administrado vía intraperitoneal. Éste se administra 30 minutos (sustancia de ensayo vía p.o.) o 10 minutos (sustancia de ensayo vía i.v.) después de la administración de la sustancia de ensayo. Se registran las reacciones *writhing* inducidas por el dolor 10-35 minutos después de la administración del ácido acético. Dado que la rata raras veces muestra la reacción *writhing* del ratón, pero sí otras manifestaciones de dolor muy claras, la evaluación se lleva a cabo mediante una clasificación por puntuación. De este modo, en la evaluación se incluyen las manifestaciones de dolor, por ejemplo inclinación del cuerpo cuando el animal está levantado, restregamiento frecuente de la tripa o arqueado del lomo como los gatos sin extensión de las extremidades traseras.

Los animales tratados con la sustancia se comparan con un grupo control al que se administra una solución fisiológica de sal común. El grupo está formado por 10 animales (n = 10).

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

Ejemplo 3

Test de formalina

El test de formalina (Dubuisson, D. y Dennis, S.G., 1977, Pain, 4, 161 - 174) constituye un modelo de dolor agudo y de dolor crónico. En los análisis aquí presentados se evaluó el componente de dolor crónico.

Mediante una única inyección de formalina en la parte dorsal de una de las patas traseras de los animales de ensayo con libertad de movimiento se induce en éstos una reacción nociceptiva bifásica que se registra mediante la observación de tres patrones de comportamiento distinguibles claramente entre sí.

La formalina se administra vía subcutánea en la parte dorsal de la pata trasera derecha de cada animal a un volumen de 20 µl y con una concentración del 1%. Los cambios de comportamiento específicos, como el levantamiento y la agitación de la pata, los desplazamientos del peso del animal y también las reacciones de morder y lamer, se observan y registran de forma continua hasta 60 minutos después de la administración de formalina. Los cambios de comportamiento se ponderan de forma diferente (puntuación 0-3) y se calcula un índice de dolor (*Pain-Rate* - PR) con la siguiente fórmula:

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

En esta fórmula, T_0 , T_1 , T_2 , T_3 corresponden al tiempo en segundos en el que el animal ha mostrado los comportamientos 0, 1, 2 ó 3, respectivamente. El grupo está formado por 10 animales (n = 10).

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

ES 2 304 659 T3

Ejemplo 4

Test de Randall-Selitto

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

Mediante la inyección ventral de 0,1 ml de una suspensión de levadura de panadería al 20% en una pata trasera se induce un edema en el que, 4 horas después, se produce un dolor mediante la aplicación de una presión creciente de forma continua con un punzón (diámetro de la punta: 2 mm). El valor de medida a determinar y al mismo tiempo el punto final del ensayo de dolor consiste en la presión a la que se produce la reacción de vocalización del animal. Se calcula el efecto máximo posible porcentual ("maximal possible effect", % MPE). La presión máxima del punzón es de 250 g. El tamaño del grupo es $n = 10$.

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

Evaluación

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

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

El compuesto (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-ciclohexanodiol y su eficacia el test de Randall-Selitto (modelo de dolor inflamatorio) se muestran en la Tabla 2 (compuesto 4).

- 30 La administración simultánea de un inhibidor de COX II selectivo (rofecoxib o celecoxib) con el compuesto 1 produjo en los ensayos enumerados, es decir, en caso de dolor agudo, dolor crónico y dolor inflamatorio (Tabla 1), una intensificación del efecto en comparación con el efecto aditivo puro calculado de forma teórica. Se ha de destacar un claro efecto supraaditivo que aumenta la eficacia en caso de administración retrasada del inhibidor de COX II y de los analgésicos elegidos (compuesto A), los compuestos n° 1, 4, 2 y 3 (test de Randall-Selitto). En estos ensayos se administró rofecoxib o celecoxib una hora antes de la administración del analgésico elegido (compuesto A). En algunos análisis se utilizó rofecoxib en forma del preparado listo Vioxx y celecoxib en forma de Celebrex.

- 35 En la siguiente tabla (Tabla 1) se resumen los resultados de análisis seleccionados, en este caso por ejemplo con el compuesto n° 1. Combinación de proporción fija: dosificación con eficacia igual de ambas sustancias, calculada a partir de la relación de los valores ED50 correspondientes. Combinación de dosis fija: dosificaciones fijas de las sustancias correspondientes.

(Tabla pasa a página siguiente)

Tabla 1

Test (modelo animal)	Comp. nº/comb. (comp. A + COX II)	Vía adm.	Proporción comp. A (1): inhib.de COX II (2)		Dosis de comp. A(1) e inhib.de COX II (2) [mg/kg]		%efecto / Ed50 [mg/kg] del comp.A	%efecto / Ed50 [mg/kg] del inhib. COX II	% efecto/ Ed50 [mg/kg] de la comb. (suma th.)	% efect / Ed50 [mg/kg] de la comb. (experimt.)
			1:	2:	1:	2:				
Combinación de proporción fija										
Writhing (rata)	2 + 102	p.o.	1	2	-	-	ED ₅₀ : 33,0	ED ₅₀ :60,1	ED ₅₀ :47,0	ED ₅₀ : 23,3
formalina (rata)	2 + 101	p.o.	47,3	52,7	-	-	ED ₅₀ :34,6	ED ₅₀ :38,5	ED ₅₀ :36,5	ED ₅₀ :22,8
formalina (rata)	2 + 101	p.o.	10,5	89,5	-	-	ED ₅₀ :18,0	ED ₅₀ :154	ED ₅₀ :86,0	ED ₅₀ :60,6
Combinación de dosis fija										
Randall-Selitto (rata)	2 + 104	p.o.	-	-	31	215	13,3	11,2	24,5	29,7
Randall-Selitto (rata)	2 + 101	p.o.	-	-	31	215	13,3	9,8	23,1	29,6
Combinación de dosis fija (administración retrasada; inhibidor de COX 1 hora antes del compuesto A)										
Randall-Selitto (rata)	2 + 104	p.o.	-	-	31	215	20,0	13,0	33,0	45,7

ES 2 304 659 T3

Randall-Selitto (rata)	2 + 104	p.o.	-	-	46	215	32,6	13,0	45,6	59,8
Randall-Selitto (rata)	2 + 103	p.o.	-	-	31	215	20,0	17,3	37,3	60,9
Randall-Selitto (rata)	2 + 103	p.o.	-	-	46	215	32,6	17,3	49,9	86,1

Tabla 2: ensayos según el Ejemplo 4 con el compuesto nº 4

Test (modelo animal)	Comp. nº/comb. (comp. A + COX II)	Vía adm.	Proporción comp. A (1): inhib.de COX II (2)		Dosis de comp. A(1) e inhib.de COX II (2) [mg/kg]		%efecto / Ed50 [mg/kg] del comp.A	%efecto / Ed50 [mg/kg] del inhib. COX II	% efecto/ Ed50 [mg/kg] de la comb. (suma th.)	% efect / Ed50 [mg/kg] de la comb. (exp.)
			1:	2:	1:	2:				
Combinación de dosis fija (administración retrasada; inhibidor de COX 1 hora antes del compuesto A)										
Randall-Selitto (rata)	4 + 103	p.o.	-	-	68,1	215	85,4 15 - 75 min*	16,7 15 - 75 min	102,1 15 - 75 min	109,3 15 - 75 min
Randall-Selitto (rata)	4 + 103	p.o.	-	-	68,1	215	45,2 75-90min*	8,0 75-90min	53,2 75-90min	68,5 75-90min

* = Período de tiempo evaluado después de la administración del compuesto nº 4 (véase la Figura 2).

Tabla 3: Ensayos según el Ejemplo 4 con el compuesto nº 1

Test (modelo animal)	Comp. nº/comb. (comp. A + COX II)	Vía adm.	Proporción comp. A (1): inhib.de COX II (2)		Dosis de comp. A(1) e inhib.de COX II (2) [mg/kg]		%efecto / Ed50 [mg/kg] del comp.A	%efecto / Ed50 [mg/kg] del inhib. COX II	% efecto/ Ed50 [mg/kg] de la comb. (suma th.)	% efect / Ed50 [mg/kg] de la comb. (exp.)
			1:	2:	1:	2:				
C mbinación de dosis fija (administración retrasada; inhibidor de COX 1 hora antes del compuesto A)										
Randall-Selitto (rata)	1 + 103	p.o.	-	-	46,4	215	26,2	8,9	35,1	84,1

Tabla 4: Ensayos según el Ejemplo 4 con el compuesto nº 3

Test (modelo animal)	Comp. nº/comb. (comp. A + COX II)	Vía adm.	Proporción comp. A (1): inhib.de COX II (2)		Dosis de comp. A(1) e inhib.de COX II (2) [mg/kg]		%efecto / Ed50 [mg/kg] del comp.A	%efecto / Ed50 [mg/kg] del inhib. COX II	% efecto/ Ed50 [mg/kg] de la comb. (suma th.)	% efect / Ed50 [mg/kg] de la comb. (exp.)
			1:	2:	1:	2:				
Combinación de dosis fija (administración retrasada; inhibidor de COX 1 hora antes del compuesto A)										
Randall-Selitto (rata)	1 + 103	p.o.	-	-	21,5	215	22,8	8,9	31,7	96,4

ES 2 304 659 T3

Ejemplo 6

Forma de administración parenteral

5 10 g de clorhidrato de (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol y 20 g de celecoxib se disuelven en 1 l de
agua para inyección a temperatura ambiente y a continuación la solución se ajusta a condiciones isotónicas mediante
la adición de NaCl.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 304 659 T3

REIVINDICACIONES

5 1. Utilización de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-ciclohexanodiol para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor inflamatorio.

10 2. Utilización según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-ciclohexanodiol puede estar presente en forma de sus ácidos o bases o en forma de sus sales, en particular de sales fisiológicamente compatibles, o en forma de sus solvatos, en particular de hidratos, donde el compuesto puede estar presente tanto en forma de mezcla racémica como en forma de sus enantiómeros puros o mezclados.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ANEXO 2

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY
ORGANIZATION

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER



(51) International Patent Classification ⁶ : A61K 31/485 // (A61K 31/485, 31:19) (A61K 31/485, 31:165)		(11) I NO 9607412A1
A1		(43) International Publication Date: 14 March 1996 (14.03.96)
(21) International Application Number: PCT/US95/10994		(81) Designated States: AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, UG, UZ, VN, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO patent (KE, MW, SD, SZ, UG).
(22) International Filing Date: 29 August 1995 (29.08.95)		
(30) Priority Data: 08/300,736 2 September 1994 (02.09.94) US 08/382,063 1 February 1995 (01.02.95) US		
(71) Applicant: VIRGINIA COMMONWEALTH UNIVERSITY [US/US]; Medical College of Virginia, MCV Station, 1200 East Marshall Street, Richmond, VA 23298 (US).		
(72) Inventors: MAYER, David, J.; 502 Honaker Avenue, Richmond, VA 23226 (US); PRICE, Donald, D.; 3316 Loxley Road, Richmond, VA 23227 (US); MAO, Jianren; 1630 Monument Avenue, Richmond, VA 23220 (US); LYLE, John, W.; 28 Inlet Terrace, Belmar, NJ 07719 (US).		
(74) Agents: DILWORTH, Peter, G. et al.; Dilworth & Barrese, 333 Earle Ovington Boulevard, Uniondale, NY 11553 (US).		Published <i>With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>
(54) Title: COMPOSITION ALLEVIATING PAIN, CONTAINING A NON-NARCOTIC ANALGESIC AND AN ANALGESIA ENHANCER		
(57) Abstract The analgesic effectiveness of a non-narcotic analgesic such as an NSAID or acetaminophen is significantly enhanced by administering the NSAID or acetaminophen prior to, with or following the administration of an analgesia enhancer which is a nontoxic NMDA receptor blocker and/or a nontoxic substance that blocks at least one major intracellular consequence of NMDA receptor activation.		

"COMPOSICION PARA ALIVIAR EL DOLOR, QUE CONTIENE UN
ANALGESICO NO NARCOTICO Y UN MEJORADOR DE ANALGESIA"

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5

Esta invención se relaciona con un método y una composición para aliviar el dolor. Más particularmente, esta invención está dirigida a un método para aliviar el dolor, v.gr., el dolor artrítico, dolor lumbosacro, dolor músculoesqueletal, dolor asociado con una faringitis, etc., mediante administración a un mamífero que necesita alivio del dolor de un analgésico no-narcótico, v.gr., un llamado analgésico de alquitrán de hulla tal como acetaminofen o una droga antiinflamatoria no esteroideal (NSAID) tal como aspirina o ibuprofen y, como un mejorador de analgesia, un antagonista no tóxico para el receptor de N-metil-D-aspartato, v.gr., un morfina tal como dextrometorfan o dextrorfan, o una sustancia no tóxica que bloquea una consecuencia intracelular principal de la activación del receptor de N-metil-D-aspartato, v.gr., un gangliosido tal como el gangliosido GM₁ o el gangliosido GT_{1b}.

Los analgésicos no narcóticos tales como NSAIDs, una categoría amplia de drogas que incluye aspirina, ibuprofen, flurbiprofen y semejantes, son bien conocidos debido a sus propiedades analgésicas y antiinflamatorias.

Sin embargo, todos los NSAIDS tienen tendencia a ocasionar efectos secundarios gastrointestinales que varían desde (dispepsia y agruras) leves hasta (ulceración del estómago o duodeno) seria. El acetaminofen es un analgésico doméstico común. Sin embargo, la sobredosificación aguda de esta droga se ha sabido que ocasiona daño hepático fatal. El riesgo de estos efectos perjudiciales en su seriedad pueden aumentar considerablemente en lo que se refiere a su administración a plazo prolongado. Esto es particularmente el caso con el dolor artrítico que puede requerir un período ampliado de analgesia. Si la actividad analgésica de un analgésico no narcótico tal como NSAID o acetaminofen se mejorara significativamente, los niveles de dosificación de estas drogas podrían disminuirse mejorando de esta manera su seguridad sin pérdida para su eficacia analgésica.

El dextrometorfan es el d-isómero del análogo de codeína del levorfanol. A diferencia del l-isómero, el dextrometorfan se dice que no tiene propiedades analgésicas ni aditivas (de Goodman y Gilman, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Octava Edición, McGraw-Hill, Inc. (1990), página 518). La actividad antitusiva del dextrometorfan ha conducido a su uso en una variedad de composiciones terapéuticas administradas oralmente a través del mostrador (pastillas, jarabes) para el alivio de condiciones de

resfriado, gripe y/o tos. Muchas si es que no la mayoría de
estos terapéuticos contienen también un analgésico no
narcótico tal como un NSAID. De esta manera, v.gr., la
Patente Norteamericana Número 5,164,398 da a conocer
5 distintas formas de dosificación oral de una composición
terapéutica que contiene (S)-ibuprofen en la forma de su
sal de (S)-lisina como el componente analgésico y
dextrometorfan en la forma de su sal de hidrobromuro como
el componente antitusivo y el uso de la composición para
10 tratar el dolor y/o la inflamación en un paciente que
exhibe una condición de resfriado, gripe y/o tos.

La Patente Norteamericana Número 4,446,140
describe un método para tratar el dolor de la boca, es
decir, el dolor o malestar asociado con la cavidad oral,
15 los dientes, las encías y otras superficies mucosas de los
labios, la lengua y la boca restantes de tales causas como
dolor de muelas, irritaciones de la dentadura, úlceras en
la boca, irritación relacionada con encías inflamadas,
manipulación de diente y aparatos de ortodoncia, cirugía
20 oral, etc. mediante administración de dextrometorfan solo o
junto con un analgésico convencional tal como acetaminofen,
indometacina, ibuprofen o naproxen o un anestésico
convencional tal como benzocaina o butacaina.

La Solicitud de Patente Europea Número 0 081 823
25 describe un método para reducir temporalmente el dolor y la

molestia o malestar asociado con dismenorrea mediante administración de dextrometorfan solo o en combinación con una o más drogas adicionales, v.gr., un analgésico, tal como acetaminofen, indometacina, ibuprofen o naproxen.

5 Hasta ahora, no ha habido reconocimiento ni apreciación de que la eficacia analgésica de un NSAID o acetaminofen puede mejorarse apreciablemente mediante administración de NSAID o acetaminofen antes de, con o después de la administración de una cantidad mejoradora de analgesia de dextrometorfan. De esta manera, las Patentes 10 Norteamericanas Número 5,164,398 y 4,446,140 y la Solicitud de Patente Europea Número 0 081 823 cada una da a conocer niveles de dosificación de dextrometorfan que no serían efectivos para aumentar la eficacia analgésica de cualquier 15 analgésico mencionado aquí. Aún cuando estas publicaciones dan a conocer también los niveles de dosificación de dextrometorfan que darían por resultado, tal y como se ha descubierto ahora en la presente, la eficacia mejorada de NSAID o acetaminofen, este resultado es enteramente 20 accidental y fortuito.

COMPENDIO DE LA INVENCION

De conformidad con la presente invención se 25 proporciona un método para aliviar el dolor que comprende

administrar a un mamífero que exhibe dolor (a) una cantidad que induce analgesia de un analgésico no narcótico tal como un NSAID o acetaminofen y (b) una cantidad para mejorar la analgesia de por lo menos un mejorador de analgesia que se
5 selecciona del grupo que consiste de un antagonista no tóxico para el receptor de N-metil-D-aspartato y una substancias no tóxica que bloquea una consecuencia intracelular principal de la activación del receptor de N-metil-D-aspartato con (a) siendo administrado antes de, con
10 o después de la administración de (b).

El método de la invención y la composición terapéutica para el mismo son aplicables al tratamiento de todas las variedades de dolor y no justamente aquellos asociados con un resfrio, gripe, tos, dolor oral y/o
15 condición de dismenorrea como en la técnica anterior. De esta manera, para un mamífero que necesita alivio del dolor pero que no exhibe ninguna de las condiciones anteriormente citadas, un nivel mejorado de analgesia para una dosificación equivalente de un analgésico no-narcótico o un
20 nivel equivalente de analgesia para una dosificación reducida del analgésico no-narcótico, se puede lograr cuando el analgésico no-narcótico se administra antes de con o después de la administración del mejorador de analgesia. Además, el método para aliviar el dolor de esta
25 invención y la composición terapéutica que se usa en la

práctica, proporcionan analgesia altamente efectiva para un número de condiciones de dolor no aún sugeridos en la técnica anterior. De esta manera, v.gr., la invención proporciona un alivio al dolor significativamente mayor para una dosificación determinada del analgésico no-narcótico que se logra con este analgésico solo para estas condiciones de dolor como dolor artrítico, dolor del lumbosacro, dolor músculoesquelético, dolor asociado con faringitis, y semejantes, cada uno de los cuales está
5
10 acompañado por un sitio de inflamación activa.

La expresión "receptor de N-metil-D-aspartato" se comprenderá como incluyendo todas las subcategorías del sitio de ligazón asociado con el receptor de NMDA, v.gr., el sitio de ligazón de glicina, el sitio de ligazón de
15 fenilciclidina (PCP), etc. así como el canal de NMDA. De esta manera, la invención presente propone el uso de sustancias no tóxicas que bloquean un sitio de ligazón del receptor de NMDA, v.gr., dextrorfan o el canal de NMDA, v.gr., una fuente de magnesio tal como sulfato de magnesio.

20 El término "no tóxico" como se usa en la presente se comprenderá en un sentido relativo y se destina a designar cualquier sustancia que se haya aprobado por la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos ("FDA") para administración a seres humanos o, para
25 mantenerse con el criterio de reglamentos establecido y la

práctica, es susceptible a la aprobación mediante FDA para administración a seres humanos. El término "no tóxico" también se usa aquí para distinguir los antagonistas receptores de NMDA o bloqueadores, que son útiles en la práctica de la presente invención de antagonistas receptores de NMDA tales como MK 801 (el compuesto 5-metil-10,11-dihidro-SH-dibence[a,d] ciclohepten-5,10-imina), CPP (el compuesto 3-[2-carboxipiperazin-4-il]ácido propil-1-fosfónico) y PCP (el compuesto 1-(1-fenilciclohexil)piperidina), cuyas toxicidades impiden de manera efectiva su uso terapéutico.

El término "para aliviar el dolor" se comprenderá en la presente como incluyendo las expresiones "supresión de dolor" y "inhibición de dolor" puesto que la invención es aplicable al alivio de dolor existente así como la supresión o inhibición del dolor que de otra manera seguiría de un evento que causa dolor inminente.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

20

En las figuras que se acompañan:

La Figura 1 es una gráfica de barras que compara las puntuaciones de diferencia para hiperalgesia mecánica, un indicador de dolor artrítico, observado en animales de laboratorio con artritis inducida tanto antes como después

de la administración mediante inyección percutánea de cada una de las distintas sustancias de prueba;

La Figura 2 es una gráfica de barras que compara las clasificaciones de los compartimientos relacionados con el dolor espontáneo (duración de levantamiento de pata afectada), otro indicador del dolor artrítico, observado para los animales tanto antes como después de la inyección con cada una de las sustancias de prueba;

La Figura 3 es una gráfica de barras que compara el número medio de puntuaciones de rigidez de articulaciones, otro indicador todavía del dolor artrítico, en los animales tanto antes como después de la inyección con cada una de las sustancias de prueba;

La Figura 4 es una gráfica de barras que compara las puntuaciones de diferencia en los animales para hiperalgesia mecánica tanto antes como después de la administración oral de cada una de las sustancias de prueba;

La Figura 5 es una gráfica de barras que compara las clasificaciones de los compartimientos relacionados con el dolor espontáneo para animales tanto antes como después de la administración oral de cada una de las sustancias de prueba;

La Figura 6 es una gráfica de barras que compara el número medio de puntuaciones de rigidez de

articulaciones en los animales tanto antes como después de la administración oral de cada una de las sustancias de prueba.

La Figura 7 es una gráfica de barras que compara las puntuaciones de diferencia para hiperalgesia mecánica observada en animales de laboratorio con artritis inducida tanto antes como después de la administración oral de cada una de las distintas sustancias de prueba adicionales;

La Figura 8 es una gráfica de barras que compara las clasificaciones de los compartimientos relacionados con el dolor espontáneo para animales tanto antes como después de la administración oral con cada una de las sustancias de prueba adicionales; y,

la Figura 9 es una gráfica de barras que compara el número medio de puntuaciones de rigidez de articulaciones en los animales tanto antes como después de la administración oral con cada una de las sustancias de prueba adicionales.

20 DESCRIPCION DE LAS MODALIDADES PREFERIDAS

Puede usarse en la presente cualquier analgésico no narcótico. Como se ha mencionado anteriormente, los NSAIDs constituyen una clase de analgésicos no-narcóticos
25 útiles que pueden usarse en la presente. Para listas

extensas de los NSAIDs, véase, v.gr., de Goodman y Gilman
"The Pharmacological Basis of Therapeutics", Octava
edición, McGraw-Hill, Inc. (1990), páginas 638-670,
"Remington's Pharmaceutical Sciences", Decimoséptima
5 edición, Mack Publishing Company (1985), páginas 1116-1122
y la Patente Norteamericana Número 4,777,174. Los NSAIDs
específicos que pueden usarse en la presente incluyen
aspirina, diclofenac, diflusinal, etodolac, fenbufen,
fenoprofen, flufenisal, flurbiprofen, ibuprofen,
10 indometacin, cetoprofen, ceterolac, ácido meclofenámico,
ácido mefenámico, nabumetona, naproxen, oxaprozin,
fenilbutazona, piroxicam, sulindac, tolmetin, zomepirac,
sus mezclas y sus sales farmacéuticamente aceptables. Los
analgésicos de alquitrán de hulla en particular el
15 acetaminofen, constituye otra clase de analgésicos no-
narcóticos para usarse en la presente.

Entre las sustancias no tóxicas que bloquean el
receptor de NMDA y como tal son útiles como mejoradores de
analgesia en la presente para NSAID o acetaminofen, son
20 dextrometorfan ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinan) y su
metabolito, dextrorfan ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinan), sus
mezclas y sus sales farmacéuticamente aceptables. Otras
sustancias no tóxicas útiles que bloquean el receptor de
NMDA incluyen memantina, quinona de pirroloquinolina y
25 ácido cis-4-(fosfonometil)-2-piperidincarboxílico. De los

antagonistas del receptor de NMDA, el dextrometorfan en la forma de su sal de hidrobromuro se prefiere para usarse en la presente debido a su alto grado de seguridad demostrada y su disponibilidad fácil. Aún cuando el dextrorfan y sus sales farmacéuticamente aceptables proporcionarán asimismo resultados excelentes, no se sabe que se haya fabricado comercialmente hasta este momento.

Además de, o en vez de, un bloqueador para el receptor NMDA por lo menos una sustancia no tóxica que bloquea una consecuencia intracelular principal de la activación del receptor de NMDA, puede usarse también como un mejorador de analgesia en la presente. La activación del receptor de NMDA, un subtipo de receptores de aminoácido excitatorios, induce un número de cambios en la actividad funcional de las células nerviosas y, en particular, su capacidad para excitabilidad o inhibición en presencia de una sustancia adictiva a través de un aumento en la concentración de Ca^{++} intracelular. Las consecuencias principales de la activación del receptor de NMDA incluyen las siguientes secuencias o cascadas de eventos que ocurren dentro de las células nerviosas:

a) translocación y activación de cinasas de proteína tales como cinasa de proteína C $\rightarrow$ fosforilación de proteínas de substrato tales como enzimas citosólicas,

proteínas de canal, proteínas receptoras, etc. → cambios en la actividad funcional;

b) iniciación del gen temprano (*c-fos*, *c-jun*, *zif-268*, etc.) expresión mediante ya sea Ca^{++} intracelular aumentada o cinasas de proteína activada por Ca^{++} → expresión de genes funcionales responsables de la producción de enzimas celulares (tales como cinasas de proteína), proteínas receptoras (tales como el receptor de NMDA), proteínas de canal de ión (tales como canales de K^{+} , Na^{+} , Ca^{++}), neuropéptidos (tales como dinorfin), etc. → cambios en la actividad funcional;

c) Ca^{++} /calmodulin (u otras proteínas de ligazón de Ca^{++}) indujeron la activación de enzimas y otros componentes celulares → activación de sistemas de cinasa de proteína de Ca^{++} /calmodulin tales como cinasa II de Ca^{++} /calmodulin → autofosforilación de enzimas (v.gr., cinasa II de Ca^{++} /calmodulin) u otras proteínas funcionales → cambios de actividad funcional;

d) Ca^{++} /calmodulin indujo la activación de la sintasa de óxido nítrico constitutiva así como la inducción de sintasa de óxido nítrico inducible → producción de óxido nítrico → i) producción de monofosfato de guanosina cíclico a través de la activación de ciclasa de guanosina dando por resultado la activación de cinasas de proteína y expresión de gen temprana; ii) modificación de proteína

- directa tales como enzimas, proteínas receptoras y/o de canal; iii) modificación de membrana lípida y/o modificación de ácido nucleico a través de lavado de radicales libres; iv) inducción de neurotoxicidad a niveles más elevados de óxido nítrico; v) acciones retrógradas de 5 neurones adyacentes o células glial tales como facilitación de liberación de glutamato/activación del receptor de NMDA, y/o inhibición de receptores de NMDA pos-sinápticos → cambios en la actividad funcional;
- 10 e) interacciones con el sistema A de cinasa de monofosfato de adenosina cíclico/proteína, el sistema de cinasa de fosfolipasa C-inositol-trifosfato- Ca^{++} /diacilglicerol-proteína, el sistema de fosfolipasa A2-araquidónico/prostanoides/leucotrienos → cambios en la 15 actividad funcional inducidos mediante segundos sistemas mensajeros que no sean los sistemas de receptor de NMDA/ Ca^{++} / Ca^{++} -calmodulin/proteína; y,
- 20 f) interacciones con otros subtipos de receptor de aminoácido excitatorio incluyendo receptores que no son de NMDA y receptores metabotrópicos así como eventos intracelulares subsecuentes a la activación de estos subtipos de receptor de aminoácido excitatorio → cambios en actividad funcional inducida por la activación del receptor que no es de NMDA y metabotrópico.

Una sustancia que bloquea al receptor de NMDA impedirá de manera efectiva que se lleven a cabo toda las secuencias de eventos intracelulares principales anteriormente citadas. Sin embargo, aún con la activación del receptor de NMDA, será todavía posible tratar el dolor de conformidad con esta invención administrando el analgésico no-narcótico y una sustancia que bloquea por lo menos una de las secuencias de eventos intracelulares principales anteriormente citadas. Por lo tanto, v.gr., una sustancia que interfiere con translocación y activación de cinasa C de proteína o con la activación inducida de calmodulin de la sintasa de óxido nítrico constitutiva así como la inducción de la sintasa de óxido nítrico inducible, es asimismo útil para la práctica de esta invención.

Las sustancias no tóxicas que bloquean una consecuencia intracelular principal de la activación del receptor de NMDA son por lo tanto útiles en la práctica de la invención incluyen inhibidores de cinasa C de proteína, v.gr., gangliósidos tales como gangliósido GM₁ (monosialogangliósido) y gangliósido GT_{1b} (trisialogangliósido); bases de cadena larga anfifáticas tales como esfingosina, N,N,N-trimetilesfingosina, esfinganina y sicosina; quinoliloxazol-2-onas tales como 4-metil-5-(3-quinolinil)-2-(3H)-oxazolona y fenil-5-(2-quinolinil)-2-3(3H)-oxazolona; 1,4-bis-(amino-

hidroxialquilamino)-antraquinonas tales como 1,4-bis(3-propilamino-2-hidroxipropilamino)-9-10-antracendiona y 1,4-bis-(3-bencilamino-2-hidroxipropilamino)-9,10-antracendiona; y mezclas y las sales farmacéuticamente
5 aceptables de cualesquiera de las citadas anteriormente.

Las sustancias no tóxicas adicionales que bloquean una consecuencia intracelular principal de la activación del receptor de NMDA y como tal son útiles en la práctica de la invención incluyen inhibidores de calmodulin
10 tales como fenotiazinas, en particular, clorpromazina, sulfóxido de clorpromazina, dimaleato de proclorperazina, perfenazina, trifluoperazina, flufenazina, enantato de flufenazina, decanoato de flufenazina, tioridazina, besilato de mesoridazina, piperacetazina, dimaleato de
15 acetofenanzina, dimaleato de carfenazina, dimaleato de butaperazina y sulfóxido de fenotiazina; naftalensulfonamidas, tales como N-(6-aminohexil)-5-cloro-1-naftalensulfonamida, N-(6-aminohexil)-5-cloro-2-naftalensulfonamida y N-(6-aminohexil)-5-bromo-2-naftalensulfonamida;
20 4-substituidas-4H,6H-pirrólo[1,2-a][4,1] benzoxazepinas tales como 1,3-dihidro-1-(1-[(4-metil-4H,6H-pirrólo[1,2-a][4,1] benzoxazepin-4-il)metil]-4-piperidinil)-2H-bencimidazol-2-ona; benzhidrilos tales como N-[2] (difenilmetiltioetil)-2-(trifluorometil)-
25 bencenetanamina, N-[2-(bis(4-fluorofenil)metiltio)etil]-2-

(trifluorometil)bencenetanamina y N-[2-(bis(4-fluorofenil)metiltio)etil]-3-(trifluorometil)bencenetanamina; drogas antideprimentes tricíclicas tales como imipramina, 2-cloroimipramina y amitriptilina; penfluridol; 5 haloperidol; pimozida; clozapina; calmidazolina; y, mezclas y las sales farmacéuticamente aceptables de cualesquiera de las anteriormente citadas.

De los dos grupos de mejoradores de analgesia, se prefieren los antagonistas del receptor de NMDA y de estos 10 se prefiere el dextrometorfan debido a las razones anteriormente manifestadas.

Para exhibir su efecto mejorador y de actividad analgésica, el antagonista del receptor de NMDA no tóxico y/o la sustancia que bloquea una consecuencia intracelular 15 principal de la activación del receptor de NMDA, debe estar presente en una cantidad mejoradora de analgesia. Esta cantidad puede determinarse experimentalmente para una sustancia determinada de este tipo mediante aquellas personas expertas en la técnica que emplean procedimientos 20 de determinación de dosificación de rutina en vista de los datos experimentales que se presentan aquí. En el caso del dextrometorfan, el antagonista del receptor de NMDA, una dosis recomendada usual para seres humanos adultos sería por lo menos de aproximadamente 15 miligramos y de 25 preferencia por lo menos aproximadamente 20 miligramos. Las

dosificaciones unitarias pueden contener menos de estas cantidades de dextrometorfan, siempre y que desde luego se administren en una sola vez múltiplos suficientes de la dosis unitaria para proporcionar dosis de dextrometorfan
5 mínima anteriormente citada. De esta manera, v.gr., una o dos pastillas cada una conteniendo 325 miligramos de aspirina o acetaminofen (u otro analgésico no narcótico) y 15 miligramos de dextrometorfan se pueden administrar en una sola vez (hasta 4 veces en un periodo de 24 horas) para
10 proporcionar analgesia mejorada de conformidad con la presente invención.

Los niveles de dosificación para el analgésico no narcótico, desde luego, serán aquellos suficientes para inducir un grado de analgesia efectivo. De esta manera,
15 v.gr., para seres humanos adultos, los niveles de dosificación unitaria típicos pueden ser de aproximadamente 50 a aproximadamente 650 miligramos para aspirina, de aproximadamente 125 a aproximadamente 500 miligramos para diflunisal, de aproximadamente 25 a aproximadamente 100
20 miligramos para sodio de zomepirac, de aproximadamente 50 a aproximadamente 400 miligramos para ibuprofen, de aproximadamente 125 a aproximadamente 500 miligramos para naproxen, de aproximadamente 25 a aproximadamente 50 miligramos para flurbiprofen, de aproximadamente 60 a
25 aproximadamente 200 miligramos para fenoprofen, de

aproximadamenmte 10 a aproximadamente 20 miligramos para piroxicam, de aproximadamente 125 a 250 miligramos para ácido mefenámico, de aproximadamente 100 a aproximadamente 400 miligramos para fenbufen, de aproximadamente 25 a 5 aproximadamente 50 miligramos para cetoprofen, y de aproximadamente 50 a aproximadamente 650 miligramos para acetaminofen. Los niveles de dosificación para el analgésico no narcótico que son mayores o menores que estos desde luego, pueden emplearse si se desea.

10 Aún cuando el analgésico no narcótico y el mejorador de analgesia no necesitan administrarse juntos, deben estar ambos presentes en el paciente a niveles efectivos al mismo tiempo, aún cuando queda dentro de alcance de la invención administrar los analgésicos y el 15 mejorador de analgesia separadamente, por razones de conveniencia se prefiere que se co-administren como una sola composición terapéutica. Todos los modos de administraciones de proponen v.gr., la administración puede ser oral, rectalmente o mediante inyección intravenosa, 20 intramuscular, subcutánea, intratecal, epidural o intracerebroventricular.

La composición terapéutica que contiene el analgésico no narcótico y el mejorador de analgesia por lo general se formulará con uno o más ingredientes 25 farmacéuticamente aceptables de conformidad con la práctica

conocida y establecida. Por lo tanto, la composición puede formularse como un líquido, polvo, elixir, solución inyectable, etc. Las formulaciones para uso oral se pueden proporcionar como pastillas o cápsulas duras en donde los
5 ingredientes farmacológicamente activos se mezclan con un diluyente sólido inerte por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina suaves en donde los ingredientes activos se mezclan con el medio oleaginoso, v.gr., parafina líquida o aceite de
10 olivo.

Las suspensiones acuosas pueden incluir excipientes farmacéuticamente aceptables por ejemplo agentes de suspensión, v.gr., carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato
15 de sodio, pirrolidona de polivinilo, goma de tragacanto y goma de acacia; agentes de dispersión o humectantes tales como fosfátido que ocurre de manera natural, v.gr., lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, v.gr., estearato de
20 polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, v.gr., oxicetanol de heptadecaetileno, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, v.gr., monoleato de sorbitol de
25 polioxietileno o productos de condensación de óxido de

etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, v.gr., monooleato de sorbitán de polioxietileno. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más agentes conservación, v.gr., benzoato de etilo o benzoato de n-propilo-p-hidroxi, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes de sabor y uno o más agentes edulcorantes tales como sucrosa, sacarina o ciclamato de sodio o calcio.

La composición terapéutica para aliviar el dolor de esta invención se proporciona ventajosamente en forma de dosificación de liberación sustentada de la cual se conocen muchas clases, v.gr, como se describe en las Patentes Norteamericanas Números 4,788,055; 4,816,264; 4,828,836; 4,834,965; 4,834,985; 4,996,047; 5,071,646; y 5,133,974, el contenido de las cuales se incorpora en la presente por referencia. Además del analgésico no narcótico (a) y el mejorador de analgesia (b), la composición terapéutica presente puede contener por lo menos otra sustancia farmacológicamente activa (c), v.gr., un analgésico narcótico tal como codeína o un anestético local como lidocaína, dibucaina o bupivacaína (en donde la composición se proporciona como una composición inyectable).

Las siguientes son formas de dosificación unitarias típicas de la composición terapéutica de esta invención.

	Forma de Dosifi- cación Unitaria	Analgesico no narcótico	mg	Mejorador de Analgesia	mg	No. de dosis Unitarias Adminis- tración
5						
	pastilla	aspirina	325	dextrometorfan HBr	15	2
	pastilla	aspirina	650	dextrometorfan HBr	30	1
10	pastilla	diflusinal	250	dextrometorfan HBr	15	2
	pastilla	diflusinal	500	dextrometorfan HBr	30	1 (dosifi- cación de manteni- miento) o 2 (dosifi- cación inicial)
15						
	pastilla	fenilbuta- zona	100	dextrometorfan HBr	30	1
20	cápsula	fenilbuta- zona	100	dextrometorfan HBr	30	1
	cápsula	indometacina	25	dextrometorfan HBr	15	2
25	cápsula	indometacina	50	dextrometorfan HBr	30	1

- 22 -

	suposi- torio	indometacina	50	dextrometorfan HBr	30	1
	suspensión oral	indometacina	25/5	ml dextrome- torgan HBr	15	2
5	pastilla	sulindac	150	dextrometorfan HBr	30	
	pastilla	sulindac	200	dextrometorfan HBr	30	
10	cápsula	ácido mefenámico	250	dextrometorfan HBr	30	1 (dosifi- cación de manteni- miento) o 2 dosifi- cación inicial)
15	cápsula	meclofena- mato sódico	50	dextrometorfan HBr	30	1
	pastilla	tolmetin sódico	200	dextrometorfan HBr	30	2
20	pastilla	ibuprofen	200	dextrometorfan HBr	15	2
	pastilla	ibuprofen	800	dextrometorfan HBr	30	1
25	pastilla	ibuprofen	800	dextrometorfan HBr	40	1

- 23 -

	pastilla	naproxen	250	dextrometorfan	15	2
				HBr		
	pastilla	naproxen	250	dextrometorfan	30	1
				HBr		
5	suspensión oral	naproxen	125/5 ml	dextrometorfan	15	2
				HBr		
	pastilla	naproxen	275	dextrometorfan	30	1
		sódico		HBr		
	cápsula	fenaprofen	200	dextrometorfan	15	2
10		cálcico		HBr		
	cápsula	cetoprofen	25	dextrometorfan	15	2
				HBr		
	cápsula	cetoprofen	75	dextrometorfan	30	1
				HBr		
15	pastilla	flurbiprofen	100	dextrometorfan	15	2
				HBr		
	pastilla	flurbiprofen	10	dextrometorfan	30	1
				HBr		
	cápsula	piroxicam	20	dextrometorfan	30	1
20				HBr		
	cápsula	piroxicam	25	dextrometorfan	30	1
				HBr		
	pastilla	diflofenac	25	dextrometorfan	15	1
		sódico		HBr		
25	pastilla	diclofenac	75	dextrometorfan	30	1
		sódico		HBr		

Los siguientes ejemplos son ilustrativos del método y la composición de la invención para aliviar el dolor artrítico inducido en la rata Sprague-Dawley:

5 A. Procedimientos de Prueba

El dolor artrítico (monoartritis) se indujo en las ratas mediante inyección intracapsular de un adyuvante completo (Butler y otros, Pain, 48 (1992), páginas 73 a
10 81). El adyuvante completo se constituyó de 60 miligramos de Mycobacterium butyricum inactivado en una mezcla de aceite de parafina (6 mililitros), 0.9 por ciento de NaCl (4 mililitros) y Tween 80 (1 mililitro). Las ratas se anestesiaron brevemente con isoflurano administrado en un
15 gas mezclado de N₂O/O₂. Una gota del adyuvante completo (aproximadamente 0.05 mililitro) se inyectó en la articulación del tobillo (tarsotibial) con una aguja de calibre 26. El dolor nonartrítico se desarrolla en aproximadamente 7 días después de la inyección y llega a su
20 máximo después de aproximadamente dos semanas (Butler y otros, ibid.).

Las siguientes pruebas de comportamientos del dolor artrítico se hicieron a los 12 días después de la inyección del adyuvante completo para establecer
25 puntuaciones de línea de base para cada prueba como se

describe en la literatura (Butler y otros, ibid.; Perrot y otros, Pain, 52 (1993), páginas 41 a 47).

(1) Hiperalgesia Mecánica

5

Se usó la prueba de Randall-Selitto para examinar la hiperalgesia mecánica (Butler y otros, ibid.; Perrot y otros, ibid.). Una fuerza mecánica graduada (en gramos) suministrada a través de un dispositivo Randall-Selitto se aplicó a las áreas del tobillo afectadas y no afectadas. Una rata retiró su pata posterior o vocalizó cuando la fuerza aplicada alcanzó el umbral de dolor. Esta fuerza se registró para indicar el grado de hiperalgesia mecánica.

15 (2) Comportamiento relacionado con el dolor espontáneo

(Levantamiento de Pata)

Se permitió que cada rata se moviera libremente sin restricción dentro de un cilindro de plexiglass con la parte superior abierta (diámetro de 19 centímetros por altura de 30 centímetros) y se habituara al cilindro durante 5 minutos antes de la observación. Dentro de un período de observación de 10 minutos, la duración total (en segundos) a través de la cual la rata levantó su pata artrítica se registró.

25

(3) Puntuación de Rigidez de Articulaciones

Se examinó la restricción de la escala completa de flexión o extensión de la articulación inyectada. La articulación inyectada se flexionó o extendió suavemente hasta el punto en donde la rata resistió el movimiento adicional de la articulación probada. En una rata artrítica, la puntuación de la rigidez de la articulación máxima es de dos puntos si hay presente una restricción en el movimiento de escala completa tanto de flexión como de extensión de la articulación afectada.

EJEMPLO 1

Después de la determinación de las puntuaciones de la línea de base para cada una de estas tres pruebas, cada rata recibió una sola administración intraperitoneal u oral de una de las siguientes sustancias de prueba: (1) ibuprofen solo, (2) dextrometorfan HBr solo, (3) una combinación de ibuprofen y dextrometorfan HBr o (4) solución salina (control) sola. A una hora (intraperitoneal) o dos horas (oral) después de cada administración, las pruebas de comportamiento anteriormente descritas se repitieron para examinar los efectos de cada sustancia de prueba en el dolor artrítico.

B. Resultados de la Prueba

Las Figuras 1 a 6 presentan los resultados de las pruebas anteriormente citadas. Las Figuras 1 a 3 y 4 a 6 presentan los resultados de la inyección intraperitoneal y la administración oral (n=5-6/grupo), respectivamente.

Figura 1: Hiperalgnesia Mecánica -
Administración Intraperitoneal

10

Las puntuaciones diferentes (pata posterior no afectada menos pata posterior afectada) se refleja en la fuerza (gramos) aplicada al área de la articulación del tobillo que produce vocalización y retiro de pata se usaron para expresar el grado de hiperalgnesia mecánica. Las puntuaciones diferentes no fueron diferentes antes de la administración de la sustancia de prueba entre los grupos. Cuando se probaron a una hora después de la administración de las sustancias de prueba, las puntuaciones de diferencia se redujeron confiablemente en ratas que reciben una sola inyección intraperitoneal de 25 miligramos por kilogramo de ibuprofen o de 25 miligramos por kilogramo de dextrometorfan HBr en comparación con los controles de salina. Un inyección intraperitoneal combinada de ibuprofen y dextrometorfan HBr (25 miligramos por kilogramo cada una)

15

20

25

dio por resultado una reducción significativamente mayor de las puntuaciones de diferencia que se obtuvieron después de las administración del ibuprofen o de dextrometorfan HBr solos, indicando un efecto terapéutico significativamente
5 mejorado para la combinación de ibuprofen y dextrometorfan HBr. * = $P < 0.05$, prueba t de relación de Waller-Duncan K ("SAS Procedures Guide", Versión 6, edición 34, SAS Institute Inc., de Cary, NC (1990), páginas 705 y siguientes. Mao y otros., Brain Res., 576, (1997),
10 páginas 254-262) en comparación con los controles que recibieron salina. (*) = $P < 0.05$, prueba t de relación Waller-Duncan K en comparación con el grupo que recibió ibuprofen o dextrometorfan HBr solo y los controles que recibieron la sustancia salina.

15

Figura 2: Comportamientos Relacionados con el
Dolor Espontáneo Administración Intraperitoneal

La duración (en segundos) de tanto el levantamiento de las patas posteriores afectadas como no
20 afectadas de la superficie a través de un período de observación de diez minutos se registró indicando la presencia de dolor artrítico espontáneo. Aún cuando las ratas probadas no levantaron la pata posterior no afectada durante el período de observación, frecuentemente
25 levantaban la pata posterior afectada antes de la

administración de la droga. Una inyección intraperitoneal combinada de ibuprofen y dextrometorfan HBr (25 miligramos por kilogramo cada una), pero no las dos sustancias (25 miligramos por kilogramo cada una) administradas separadamente, redujo significativamente la duración del levantamiento de la pata posterior afectada cuando se observó una hora después de la administración. * = $P < 0.05$, prueba t de relación de Waller-Duncan K, comparación con el grupo que recibió ibuprofen o dextrometorfan HBr solo y controles que recibieron salina.

Figura 3: Rigidez de la Articulación

- Administración Intraperitoneal

La restricción a escala completa ya sea de flexión o extensión de la articulación afectada se clasificó como un punto. En una rata artrítica, la puntuación de rigidez de la articulación máxima es de dos puntos si hay presente restricción en la escala completa de movimiento tanto de flexión como de extensión de la articulación afectada. El número medio de estas puntuaciones se muestra en la Figura 3. La rigidez de la articulación se mostró durante tanto la flexión como extensión de la pata posterior afectada antes del tratamiento con la droga. Una inyección intraperitoneal

combinada de ibuprofen y dextrometorfan HBr (25 miligramos por kilogramo cada una) pero no las dos sustancias (25 miligramos por kilogramo cada una) administradas separadamente, redujo significativamente las puntuaciones de rigidez de la articulación cuando se probó una hora después de la administración, indicando una reducción significativa en la rigidez de la articulación en la articulación afectada. * = $P < 0.05$, prueba U de Mann-Whitney, ("SAS Procedures Guide", ibid.; Mao y otros., ibid.) en comparación con el grupo que sólo recibió ibuprofen o dextrometorfan HBr y los controles que recibieron salina.

Figura 4: Hiperalgesia Mecánica - Administración Oral

15

Las puntuaciones de diferencia no fueron diferentes antes de la administración de las sustancias de prueba entre todos los grupos. Una sola administración oral combinada de ibuprofen y dextrometorfan HBr (50 miligramos por kilogramo cada uno) pero no las dos sustancias (50 miligramos por kilogramo cada una) administradas separadamente dio por resultado una reducción significativa en las puntuaciones de diferencia cuando se probó a dos horas después de la administración, indicando un nivel de analgesia significativamente mejorado para la combinación

de ibuprofen y dextrometorfan HBr en comparación con las otras sustancias de prueba. * = $P < 0.05$, prueba t de relación de Waller-Duncan K, en comparación con los controles que recibieron salina.

5

Figura 5: Comportamientos Relacionados
con el Dolor Espontáneo - Administración Oral

Cuando las ratas probadas no levantaron la pata posterior no afectada durante periodos de observación frecuentemente levantaron la pata trasera afectada antes de la administración de la droga. Una sola administración oral combinada de ibuprofen y dextrometorfan HBr (50 miligramos por kilogramo cada una) pero no las dos sustancias (50 miligramos por kilogramo cada una) administradas separadamente redujo significativamente la duración de levantamiento de la pata posterior afectada cuando se observó a las dos horas después de la administración. * = $P < 0.05$, prueba t de relación de Waller-Duncan K, en comparación con los controles que recibieron salina.

Figura 6: Rigidez de la Articulación - Administración Oral

El número medio de estas puntuaciones se presentan en la Figura 6. La rigidez de la articulación se

muestra durante tanto la flexión como extensión de la pata posterior afectada antes de la administración de las sustancias de prueba. Una sola administración oral combinada de ibuprofen y dextrometorfan HBr (50 miligramos por kilogramo cada una), pero no las dos sustancias (50 miligramos por kilogramo cada una) administrada separadamente, redujo significativamente las puntuaciones de rigidez de la articulación cuando se probó a las dos horas después de la administración, indicando una reducción significativa en la rigidez de la articulación en la articulación afectada. * = $P < 0.05$, prueba U de Mann-Whitney, en comparación con el grupo que sólo recibió ibuprofen o dextrometorfan HBr y los controles que recibieron salina.

15

EJEMPLO 2

Después de la determinación de las puntuaciones de línea de base para cada una de las tres pruebas A. (1)-(3) supra 14 días después de la inyección del adyuvante, cada rata recibió una dosis oral de las siguientes sustancias de prueba: (1) acetaminofen (ACE) solo a distintos niveles, (2) dextrometorfan HBr (DM) solo a 50 miligramos por hora, (3) distintas combinaciones de ACE y DM, (4) salina (control) sola. A las 1.5 horas

25

después de cada administración, las pruebas de comportamiento descritas en lo que antecede se repitieron para examinar los efectos de cada sustancia de prueba y dolor artricio.

5

B. Resultados de Prueba

Las Figuras 7 a 9 presentan los resultados de las pruebas anteriormente citadas

10

Figura 7: Hiperalgesia Mecánica

El porcentaje de cambio de los umbrales de retiro de pata antes y después de la administración de cada sustancia de prueba se usó para expresar el grado de hiperalgesia mecánica. Cuando se probaron a 1.5 horas después de la administración de las sustancias de prueba, los umbrales del retiro de pata no se redujeron en las ratas que reciben una sola administración oral de 50-400 miligramos por kilogramo de acetaminofen o 50 miligramos por kilogramo de dextrometorfan HBr en comparación con los controles de salina. Una administración oral combinada de acetaminofen (400 miligramos por kilogramo) y dextrometorfan HBr (50 miligramos por kilogramo) dio por resultado un aumento significativo en los umbrales de

25

retiro de pata indicando un efecto terapéutico significativamente mejorado para la combinación de acetaminofen y dextrometorfan HBr. * = $P < 0.05$, prueba t de relación de Waller-Duncan K ("SAS Procedures Guide", Versión 6, edición 34, SAS Institute Inc, de Cary, NC (1990), página 705 y siguientes. Mao y otros, Brain Res., 576, (1997), páginas 254-262) en comparación con los controles de salina.

10 Figura 8: Comportamientos
Relacionados con el Dolor Espontáneo.

La duración (en segundos) de tanto el levantamiento desde la superficie de las patas posteriores afectada y no afectada a través un período de observación de diez minutos se registró indicando la presencia de dolor artrítico espontáneo. Aún cuando las ratas probadas no levantaron la pata trasera no afectada durante el período de observación, frecuentemente levantaban la pata trasera afectada durante la administración de la droga. Una administración oral combinada de acetaminofen (400 miligramos por kilogramo) y dextrometorfan HBr (50 miligramos por kilogramo), pero no las dos sustancias administradas separadamente, redujo significativamente la duración del levantamiento de la pata posterior afectada

cuando se observó 1.5 horas después de la administración.
 * = $P < 0.05$, prueba t de relación de Waller-Duncan K en
 comparación con el grupo que sólo recibió acetaminofen o
 dextrometorfan HBr, y los controles de salina.

5

Figura 9: Rigidez de la Articulación

La restricción a escala completa de ya sea la
 flexión o extensión de la articulación afectada se
 10 clasificó como un punto. En una rata artrítica, la
 puntuación de la rigidez de la articulación máxima es de
 dos puntos si hay presente restricción en la escala
 completa de movimiento, tanto de flexión como extensión de
 la articulación afectada. El número medio de estas
 15 puntuaciones se muestra en la Figura 9. La rigidez de la
 articulación se mostró tanto durante la flexión como
 extensión de la pata posterior afectada antes del
 tratamiento con droga. Una administración oral combinada de
 acetaminofen (400 miligramos por kilogramo) y
 20 dextrometorfan HBr (50 miligramos por kilogramo) pero no
 las dos sustancias administradas separadamente, redujo
 significativamente las puntuaciones de la rigidez de la
 articulación cuando se probó a 1.5 horas después de la
 administración, indicando una reducción significativa de la
 25 rigidez de la articulación en la articulación afectada.

* = $P < 0.05$, prueba U de Mann-Whitney ("SAS Procedures Guide", ibid.; Mao y otros, ibid.), en comparación con la acetaminofen o dextrometorfan HBr sola y los controles de salina.

REIVINDICACIONES:

1. Un método para aliviar el dolor que comprende administrar a un mamífero que exhibe dolor (a) una cantidad de inducción de analgesia de un analgésico no-narcótico y (b) una cantidad del mejorador de analgesia de por lo menos un mejorador de analgesia que se selecciona del grupo que consiste de un antagonista no tóxico para el receptor de N-metil-D-aspartato y una sustancia no tóxica que bloquea una consecuencia intracelular principal de la activación del receptor de N-metil-D-aspartato, con (a) siendo administrada antes de, con o después de la administración de (b).

2. El método de conformidad con la reivindicación 1, en donde (a) el analgésico no-narcótico es NSAID o acetaminofen.

3. El método de conformidad con la reivindicación 2, en donde el NSAID se selecciona del grupo que consiste de aspirina, diclofenac, diflusinal, etodolac, fenbufen, fenoprofen, flufenisal, flurbiprofen, ibuprofen, indometacina, cetoprofen, cetorolac, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, nabumetona, naproxen, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulindac, tolmetin, zomepirac y la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

4. El método de conformidad con la reivindicación 2, en donde (b) es por lo menos un miembro que se selecciona del grupo que consiste de dextrometofan, dextrorfan y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5. El método de conformidad con la reivindicación 2, en donde (a) por lo menos un NSAID que se selecciona del grupo que consiste de aspirina, diclofenac, diflusinal, etodolac, fenbufen, fenoprofen, flufenisal, flurbiprofen, ibuprofen, indometacina, cetoprofen, cetorolac, ácido meclofanálico, ácido mefenámico, nabumetona, naproxen, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulindac, tolmetin, zomepirac y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y (b) es por lo menos un miembro que se selecciona del grupo que consiste de dextrometorfan, dextrorfan y una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.

6. El método de conformidad con la reivindicación 2, en donde (a) y (b) se co-administran como una forma de dosificación de liberación sustentada.

7. El método de conformidad con la reivindicación 2, en donde (a) es por lo menos un NSAID que se selecciona del grupo que consiste de aspirina, diclofenac, diflusinal, etodolac, fenbufen, fenoprofen, flufenisal, flurbiprofen, ibuprofen, indometacina,

cetoprofen, cetorolac, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, nabumetona, naproxen, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulindac, tolmetin, zomepirac y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y (a) y
 5 (b) se co-administran como una forma de dosificación de liberación sustentada.

8. El método de conformidad con la reivindicación 2, en donde (b) por lo menos un miembro que se selecciona del grupo que consiste de dextrometorfan,
 10 dextrorfan y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y (a) y (b) se co-administran como una forma de dosificación de liberación sustentada.

9. El método de conformidad con la reivindicación 2, en donde (a) por lo menos un NSAID que se
 15 selecciona del grupo que consiste de aspirina, diclofenac, diflusinal, etodolac, fenbufen, fenoprofen, flufenisal, flurbiprofen, ibuprofen, indometacin, cetoprofen, cetorolac, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, nabumetona, naproxen, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam,
 20 sulindac, tolmetin, zomepirac y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, (b) por lo menos un miembro que se selecciona del grupo que consiste de dextrormetofan, dextrorfan y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y (a) y (b) se co-administran como una forma de
 25 dosificación de liberación sustentada.

10. El método de conformidad con la reivindicación 2, en donde (b) es por lo menos un miembro que se selecciona del grupo que consiste de dextrorquetorfan, dextrorfan y una sal farmacéuticamente
5 aceptable de los mismos y por lo menos se administra aproximadamente 15 miligramos por dosis de (b).

11. El método de conformidad con la reivindicación 10, en donde por lo menos se administra aproximadamente 20 miligramos por dosis de (b).

10 12. El método de conformidad con la reivindicación 2, en donde (a) es por lo menos un NSAID que se selecciona del grupo que consiste de aspirina, diclofenac, diflusinal, etodolac, fenbufen, fenoprofen, flufenisal, flurbiprofen, ibuprofen, indometacina,
15 cetoprofen, cetorolac, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, nabumetona, naproxen, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulindac, tolmetil, zomepirac y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, (b) es por lo menos un miembro que se selecciona del grupo que
20 consiste de dextrometorfan, dextrorfan y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y por lo menos se administra aproximadamente 15 miligramos por dosis de (b).

13. El método de conformidad con la
25 reivindicación 12, en donde (a) por lo menos un NSAID que

se selecciona del grupo que consiste de aspirina, diclofenac, diflusal, etodolac, fenbufen, fenoprofen, flufenisal, flurbiprofen, ibuprofen, indometacina, cetoprofen, cetorolac, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, nabumetona, naproxen, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulindac, tolmetin, zomepirac y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, (b) es por lo menos un miembro que selecciona del grupo que consiste de dextrometorfan, dextrofan y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y por lo menos se administran aproximadamente 20 miligramos por dosis de (b).

14. El método de conformidad con la reivindicación 2, en donde el mamífero no exhibe una condición de resfriado, gripe, tos, dolor en la boca y/o dismenorrea.

15. El método de conformidad con la reivindicación 2, en donde el dolor está asociado con un sitio de inflamación activo.

20 16. El método de conformidad con la reivindicación 2, en donde el dolor es dolor artrítico, dolor de lumbosacro, dolor musculoesquelético o dolor de faringitis.

17. El método de conformidad con la reivindicación 2, en donde el dolor se debe a una condición artrítica.

18. Una composición terapéutica que comprende (a)
5 una cantidad de inducción de analgia de por lo menos un analgésico no-narcótico y (b) una cantidad para mejorar la analgesia de por lo menos un mejorador de analgesia que se selecciona del grupo que consiste de un antagonista no tóxico para el receptor de N-metil-D-aspartato y una
10 sustancia no tóxica que bloquea una consecuencia intracelular principal de la activación del receptor de N-metil-D-aspartato.

19. La composición terapéutica de conformidad con la reivindicación 18, en donde el analgésico no-
15 narcótico (a) es NSAID o acetaminofen.

20. La composición terapéutica de conformidad con la reivindicación 19, en donde (a) por lo menos un NSAID que se selecciona del grupo que consiste de aspirina, diclofenac, diflusinal, etodolac, fenbufen, fenoprofen,
20 flufenisal, furbiprofen, ibuprofen, indometacina, cetoprofen, cetorolac, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, nabumetona, naproxen, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulindac, tolmetin, zomepirac y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

21. La composición terapéutica de conformidad con la reivindicación 19, en donde (b) por lo menos un miembro que se selecciona del grupo que consiste de dextrometorfan, dextorfan y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

22. La composición terapéutica de conformidad con la reivindicación 19, en donde (a) por lo menos un NSAID que se selecciona del grupo que consiste de aspirina, diclofenac, diflusinal, etodolac, fenbufen, fenoprofen, flufenisal, furbiprofen, ibuprofen, indometacina, cetoprofen, cetorolac, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, nabumetona, naproxen, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulindac, tolmetin, zomepirac o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y (b) por lo menos un miembro que se selecciona del grupo que consiste de dextrometorfan, dextrorfan y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

23. La composición terapéutica de conformidad con la reivindicación 19, en donde (a) y (b) cada uno está presente en un portador de liberación sustentado igual o diferente.

24. La composición terapéutica de conformidad con la reivindicación 19, que contiene por lo menos aproximadamente 15 miligramos de (b) y en donde (b) es por lo menos un miembro que se selecciona del grupo que

consiste de dextrometorfan, dextorfan y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25. La composición terapéutica de conformidad con la reivindicación 24, que contiene por lo menos 5 aproximadamente 20 miligramos de (b)

26. La composición terapéutica de conformidad con la reivindicación 19, que contiene por lo menos aproximadamente 15 miligramos de (b) y en donde (a) es por lo menos un NSAID que se selecciona del grupo que consiste 10 de aspiridina, diclofenac, diflusinal, etodolac, fenbufen, fenoprofen, flufenisal, flurbiprofen, ibuprofen, indometacina, cetoprofen, cetorolac, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, nabumetona, naproxen, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulindac, tolmetin, zomepirac y 15 la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y (b) por lo menos un miembro que se selecciona del grupo que consiste de dextrometorfan, dextorfan y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

27. La composición terapéutica de conformidad 20 con la reivindicación 26 que contiene por lo menos 20 miligramos de (b).

28. La composición terapéutica de conformidad con la reivindicación 19, que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos una sustancia 25 farmacológicamente activa (c).

29. La composición terapéutica de conformidad con la reivindicación 28, en donde otra sustancia farmacológicamente efectiva (c) se selecciona del grupo que consiste de un analgésico narcótico y un anestésico local.

5 30. La composición terapéutica de conformidad con la reivindicación 19, en donde el analgésico no-narcótico (a) es acetaminofen que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos otra sustancia farmacológicamente efectiva (c) que se selecciona del grupo
10 que consiste de una droga antiinflamatoria no esteroideal, un analgésico narcótico y un anestésico local.

RESUMEN DE LA INVENCION

La eficacia analgésica de un analgésico no
narcótico tal como NSAID o acetaminofen se mejora
5 significativamente administrando el NSAID o el acetaminofen
antes de, con o después de la administración de un
mejorador de analgia que es un bloqueador del receptor de
NMDA no tóxico y/o una sustancia no tóxica que bloquea
por lo menos una consecuencia intracelular principal de la
10 activación del receptor de NMDA.

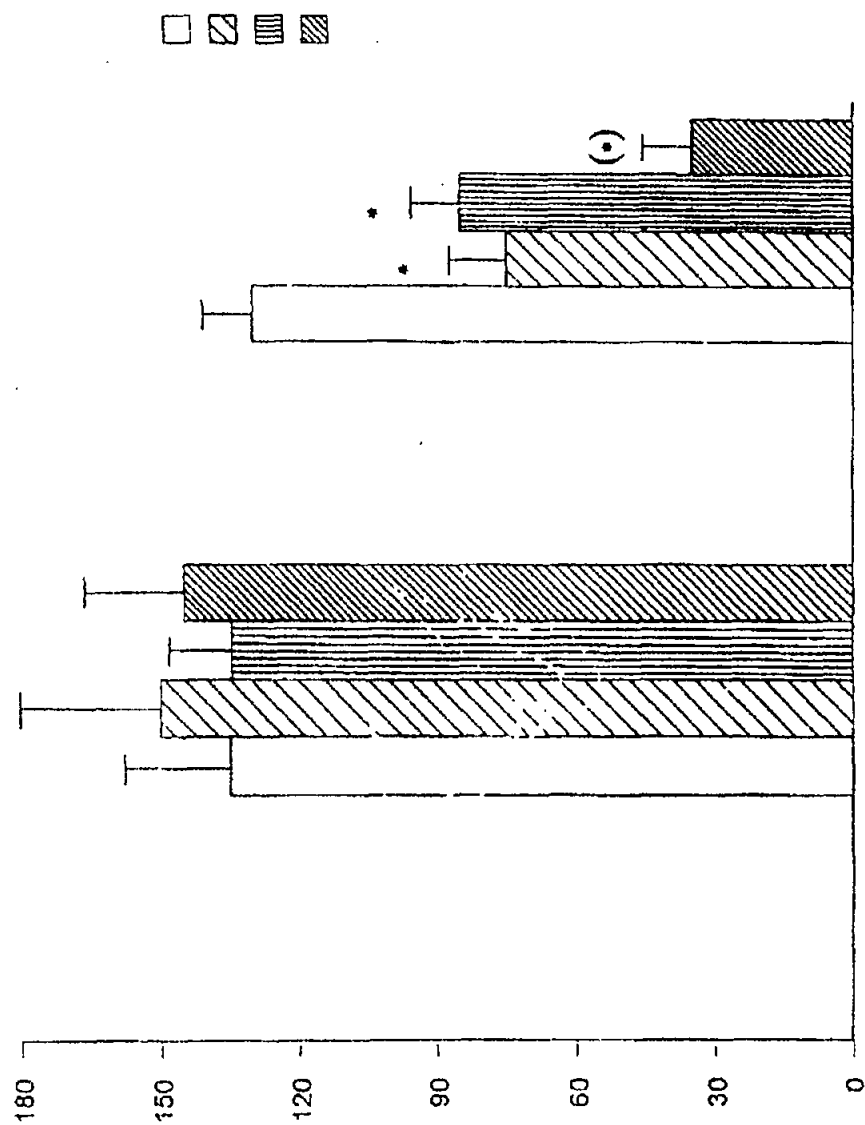


Fig. 1

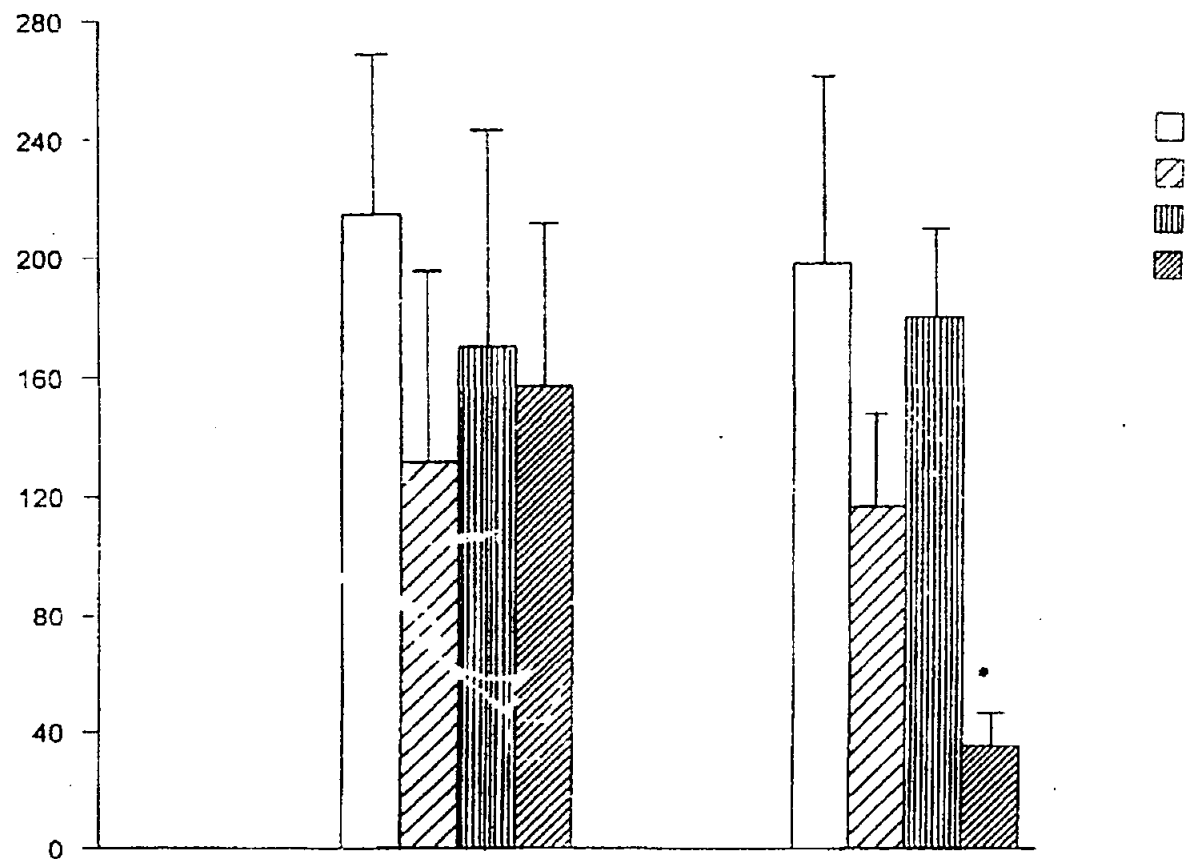


Fig. 2

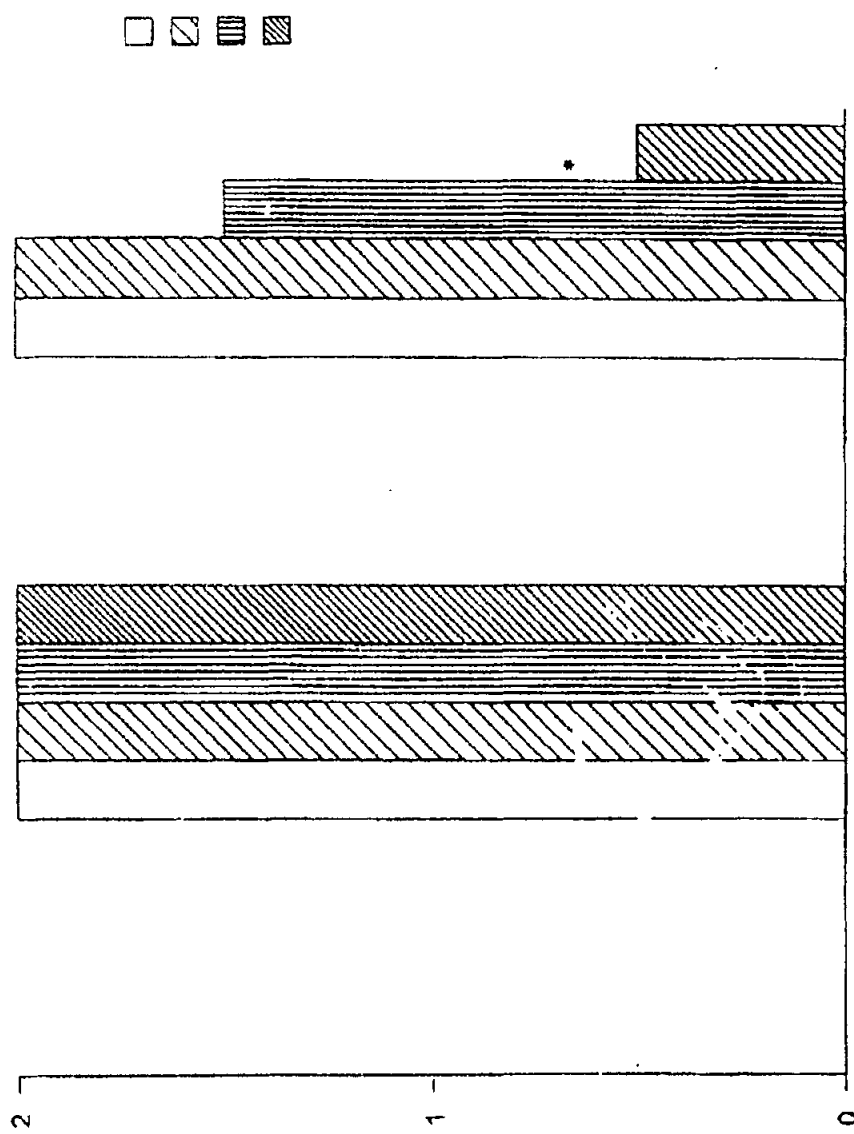
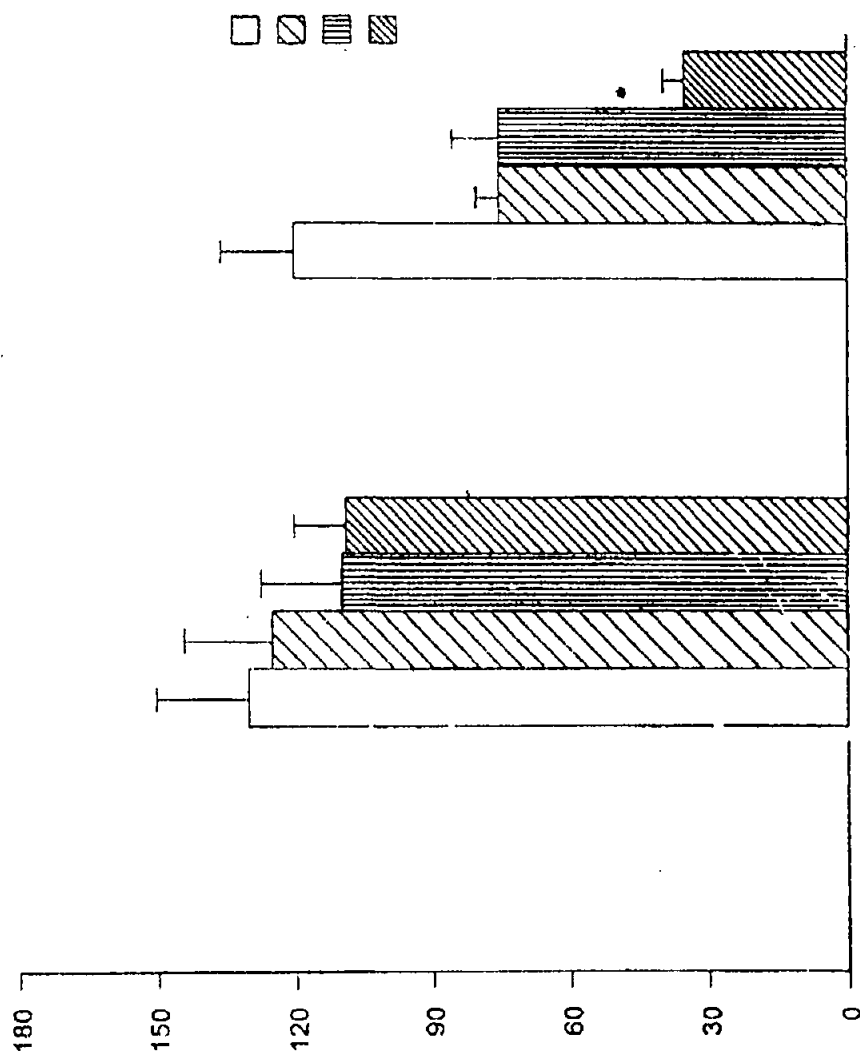


Fig. 3

Fig. 4



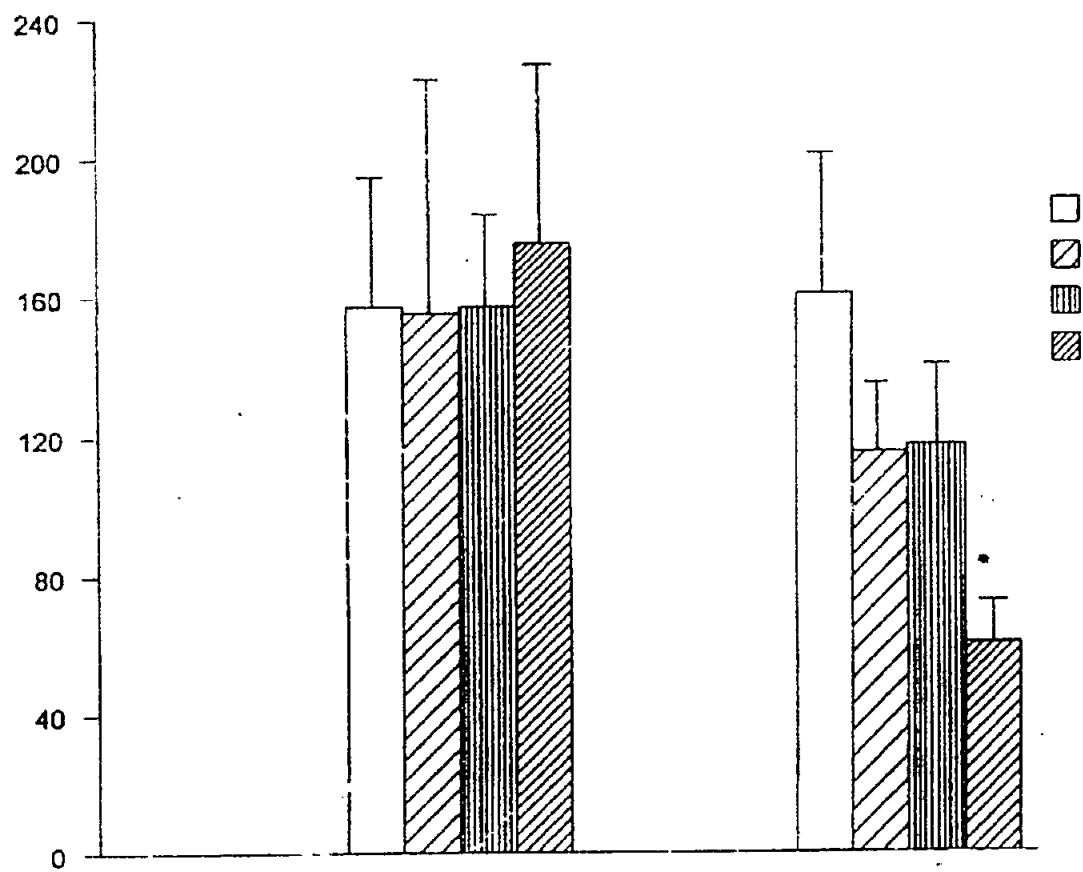


Fig. 5

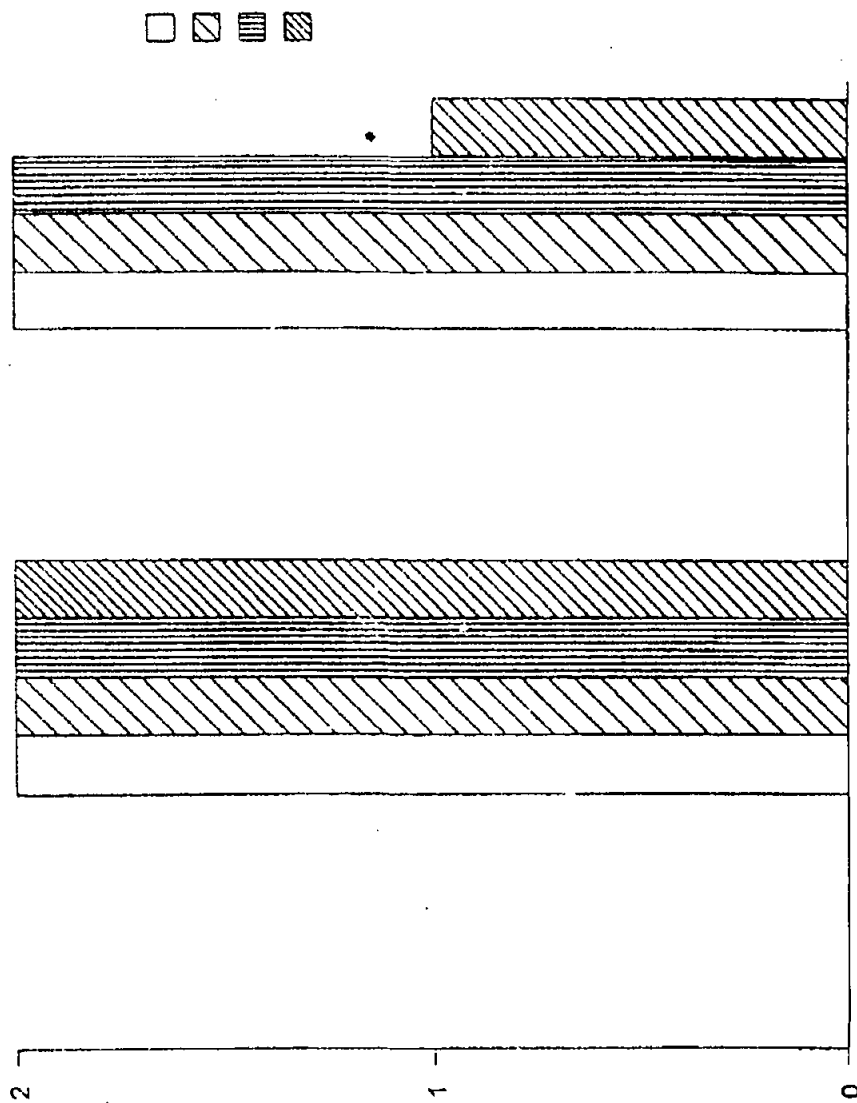


Fig. 6

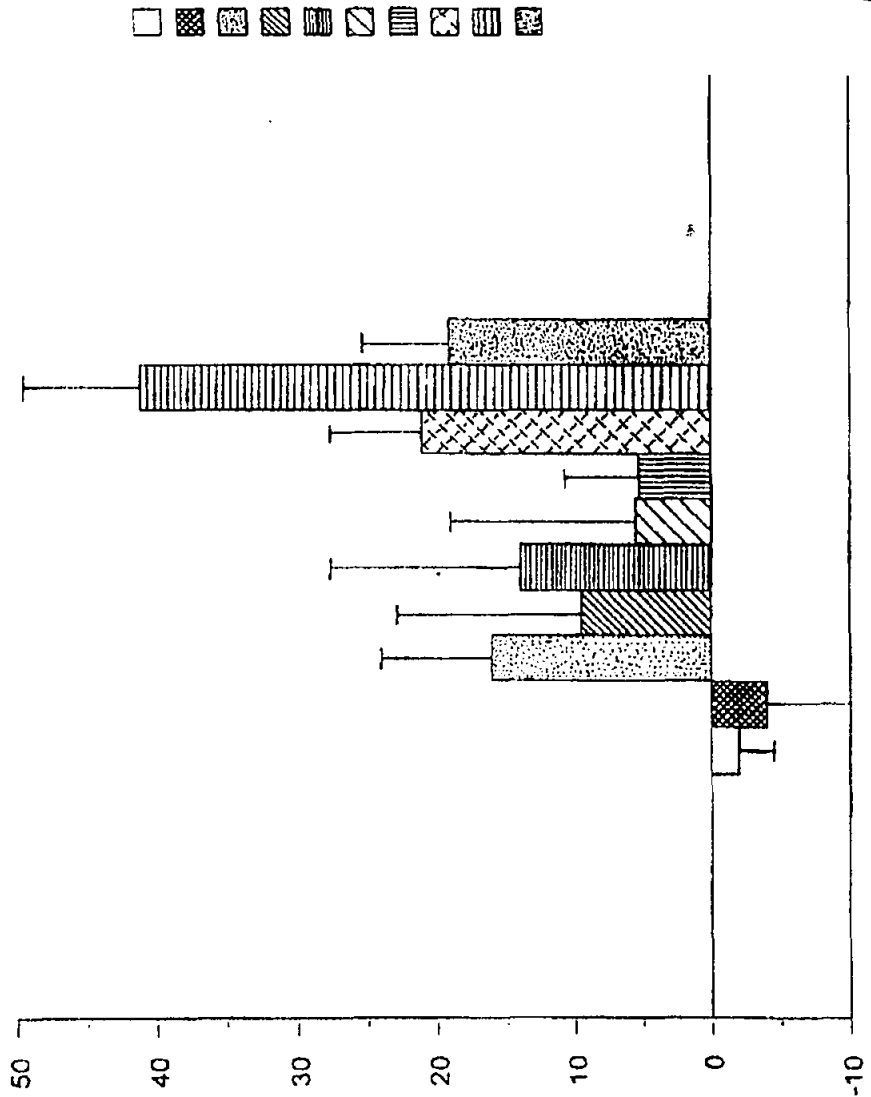


Fig. 7

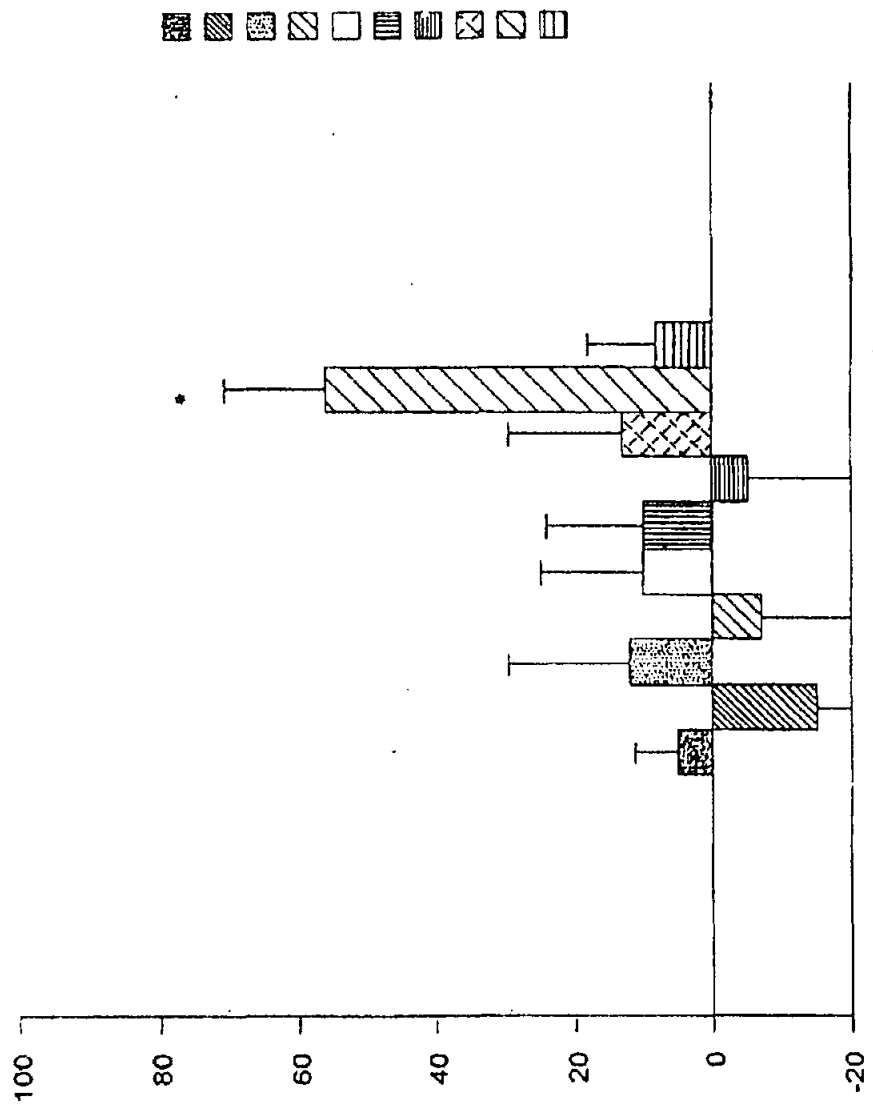


Fig. 8

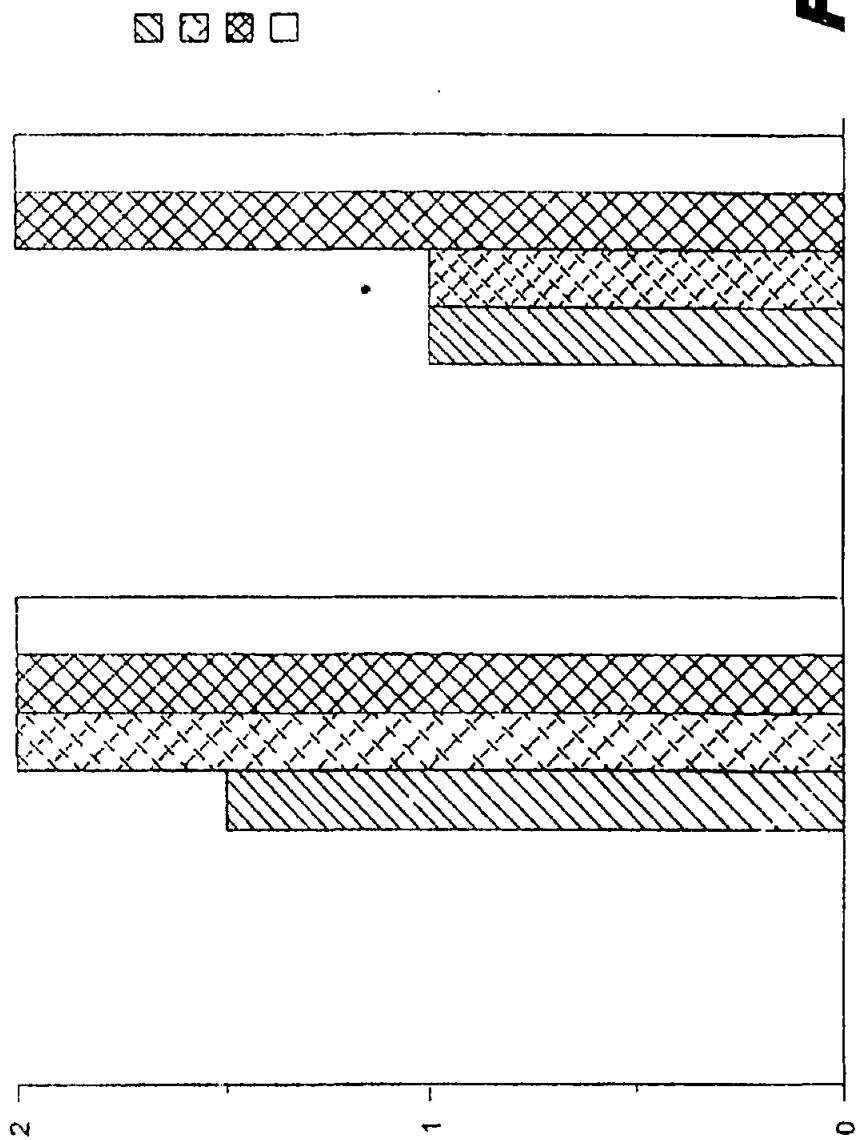


Fig. 9